Entwicklung, Herstellung und Testung peroraler Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hermann Förster
aus Nürnberg

Düsseldorf 1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0002

Entwicklung, Herstellung und Testung peroraler Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstofflibe-ration am Beispiel des Theophyllins

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hermann Förster
aus Nürnberg

Düsseldorf 1981

1. Berichterstatter: Professor Dr. B.C. Lippold

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Greeff

Tag der mündlichen Prüfung: 12.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf.

Herr Professor Dr. Bernhard C. Lippold, auf dessen Anregung hin diese Arbeit erfolgte, betreute ihre Durchführung und Niederschrift. Dafür sowie für die vielfältige Förderung und jederzeit großzügig gewährte Unterstützung meiner Untersuchungen danke ich ihm herzlich.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. J. Kranz (Institut für Angewandte Physik der Universität Düsseldorf) für die freundliche Anleitung bei der Fertigung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen, Herrn Gießelmann (Sanol-Schwarz, Monheim) für die technische Hilfestellung an der Marumerizer-Anlage sowie Herrn Dr. F. Stanislaus (Klinge Pharma, München) für die Ermöglichung der In-vivo-Versuche.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	Einführung	1
B	Grundsätzliche Überlegungen zu Depotarzneiformen	4
	I. Allgemeine Konzeption	4
	1. Freisetzungskinetik nach nullter Ordnung	4
	2. Mikrokapselprinzip	5
	3. Auswahl einer Modellsubstanz	6
	II. Entwicklung einer peroralen Depotarzneiform am Beispiel Theophyllin	8
	1. Ableitung kinetischer Parameter der Arzneiform	8
	1.1 Pharmakokinetik von Theophyllin	8
	1.2 Berechnungen für Einmalapplikation einer Depotarzneiform mit Freisetzung nach nullter Ordnung	17
	1.3 Berechnungen für multiple Dosierung einer Depotarzneiform mit Freisetzung nach nullter Ordnung	25
	1.4 Überlegungen zur Freisetzung nach erster Ordnung	38
	2. Dimensionierung der Pellets bzw. Mikrokapseln	43
C	Ergebnisse der Untersuchungen	49
	I. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Theophyllin und einigen Derivaten	49
	1. Löslichkeits-pH-Profil	49
	2. Bestimmung der pK_s-Werte	57
	2.1 aus Löslichkeits-pH-Profilen	57
	2.2 aus potentiographischer Titration	59
	3. Diffusionsverhalten in wäßriger Lösung	62
	4. Verteilung	65

Seite

5. Lösungsgeschwindigkeit von Theophyllin und Theophyllin-Monohydrat 66

II. Diffusion von Theophyllin durch isolierte Ethylcellulose-Membranen 69

1. Auswahl der Grund- und Hilfsstoffe 71

2. Herstellung und Testung von gegossenen Membranen 74

2.1 Einfluß des PEG-Gehalts 79

2.2 Einfluß der Membrandicke 85

2.3 Einfluß der Sättigungskonzentration 87

2.4 Beziehung zwischen Membranstruktur und Diffusionsgeschwindigkeit 91

3. Herstellung und Testung gesprühter Membranen 100

III. Herstellung und Prüfung von Theophyllin-Pellets 101

1. Marumerizer-Verfahren 102

2. Einfluß von Hilfsstoffzusätzen auf die Pelleteigenschaften 102

3. Einfluß der Trocknung auf die Lösungsgeschwindigkeit der Pellets 107

4. Festlegung der Rezeptur 110

IV. Überziehen von Pellets und In-vitro-Freisetzung 110

1. Herstellung der Mikrokapseln 110

2. Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln 113

2.1 Steuerung durch PEG-Zuschläge 115

2.2 Steuerung über die Schichtdicke 123

2.3 Abhängigkeit vom pH-Wert 123

2.4 Einfluß der Lagerungszeit 129

Seite

2.5 Apparative und methodisch bedingte Einflußgrößen 132

2.5.1 Rührgeschwindigkeit 132

2.5.2 Freigabelösung 134

V. Herstellung und Überziehen von Theophyllin-Granulaten; In-vitro-Freisetzung 140

VI. In-vivo-Untersuchung der Arzneiform 147

1. Allgemeines 147

2. Biologisches Modell nach peroraler Verabreichung einer Theophyllin-Lösung 148

2.1 Ermittlung der Konstanten 151

2.2 Beurteilung der pharmakokinetischen Parameter 158

3. Kurvenanpassung an Blutspiegeldaten nach Verabreichung der Depotarzneiform 159

4. Vergleichende Beurteilung der Freisetzungsparameter in vitro und in vivo 174

5. Bioverfügbarkeit der Arzneiform 181

6. Diskussion 186

D Experimenteller Teil 190

I. Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Arzneistoffe 190

1. Analytik 190

2. Stabilitätsuntersuchungen 191

3. Sättigungslöslichkeiten und Löslichkeits-pH-Profil 193

4. Potentiographische pK_s -Wert-Bestimmung 194

Seite

5. Diffusionsverhalten in wäßriger Lösung 194

6. Verteilungskoeffizienten 196

6.1 n-Octanol/Puffer 196

6.2 Ethylcellulose/Puffer 197

7. Auflösungsgeschwindigkeit von Theophyllin 198

8. Schmelzverhalten von Theophyllin und Theophyllin-Monohydrat 198

II. Untersuchungen an isolierten Membranen 199

1. Verdunstungszahlen von Lösungsmitteln 199

2. Herstellung der Membranen 202

2.1 Zuschlagsfreie Membranen 202

2.2 Membranen mit hydrophilen Zuschlägen 203

2.3 gesprühte Membranen 203

3. Bestimmung der Membrandicken 205

3.1 Dickeneinheitlichkeit innerhalb einer Membran 205

3.2 Dickenmessung von Membranen nach erfolgtem Diffusionsversuch 206

3.3 Vergleichende Dickenmessung an nativer (= PEG enthaltender) und ausgelaugter Membran 206

4. Bestimmung der Diffusionsgeschwindigkeiten 208

5. Bestimmung der Wasseraufnahme von Membranen 211

III. Herstellung und Testung von Theophyllinpellets 211

1. Herstellung nach dem Marumerizer-Prinzip 211

2. Friabilitätstest der Pellets 213

3. Bestimmung der Scheindichte 214

Seite

4. Auflösungsgeschwindigkeit der Pellets 214

IV. Herstellung und Testung von Mikrokapseln 215

1. Besprühung der Pellets im Wirbelschichtverfahren 215

2. Bestimmung der Schichtdicken 216

3. Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit von Theophyllin 217

4. Herstellung und Besprühung von Brikettgranulat 218

V. Bestimmung des PEG-Gehaltes in Membranen und Mikrokapselüberzügen; Freisetzung von PEG 218

VI. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen 220

VII. In-vivo-Testung der Arzneiform 220

1. Durchführung der Untersuchung 220

1.1 Probanden 220

1.2 Applikation 221

1.3 Probenahme 221

1.4 Analytik 224

2. Simulierungen und Kurvenanpassungen am Analogrechner 224

E Zusammenfassung 231

F Literaturverzeichnis 237

A Einführung

Pharmakotherapie, also die Therapie mit Arzneimitteln, erfordert in der überwiegenden Zahl der Fälle die Aufrechterhaltung eines therapeutischen Blutspiegels über einen bestimmten Zeitraum. Es bietet sich eine Reihe von Prinzipien an, um dies zu bewerkstelligen. Dabei sind jedoch Maßnahmen zu bevorzugen, die einen therapeutisch erforderlichen Blutspiegel ohne chemische Modifizierung der Arzneisubstanz und damit ohne Änderung ihrer Pharmakodynamik und -kinetik gewährleisten.

Im Sinne einer Steuerung der Wirkung ist man bemüht, durch Applikation von Depotarzneiformen Arzneistoffe mit vorausbestimmter Geschwindigkeit kontinuierlich an das Zielorgan heranzubringen (92, 141). So wird die Häufigkeit der Verabreichung kleiner Dosen reduziert und die Patienten-Compliance verbessert, so können Fluktuationen in den Blutspiegelkurven und somit konzentrationsbedingte Nebenwirkungen minimiert werden.

Zur technologischen Realisierung von Depotarzneiformen, speziell für perorale Applikation, werden vor allem die Barrierefunktionen makromolekularer Hilfsstoffe ausgenutzt. Hieraus können Einbettungs- (22, 30, 37, 48, 49, 60, 68, 73, 94) oder Umhüllungsprodukte (10, 19, 27, 44, 68, 74, 82, 85, 93, 104, 128, 137) resultieren, die den Arzneistoff mit gesteuerter Diffusionsgeschwindigkeit freigeben. Die Liberationskinetik wird dabei durch das Verfahren der Einbettung oder Umhüllung sowie durch die Art der Hilfsstoffbarrieren bestimmt (40, 91, 93, 128).

Eine ideale Depotarzneiform sollte den Wirkstoff gemäß nullter Ordnung freigeben, also gleiche Mengen pro Zeiteinheit, vergleichbar mit einer Infusion (141). Nur diese Liberationskinetik kann zu wirklich konstanten Blutspiegeln führen und ermöglicht einfache Kalkulationsschemata für die Dosierung; außerdem ist eine hundertprozentige Freisetzung nach Ablauf der gewünschten Freisetzungszeit (= Verweilzeit am Resorptionsort) gewährleistet. Somit lassen sich Effektivität und Sicherheit der Therapie entscheidend verbessern.

Wie vorangegangene Arbeiten zeigen, ist durch Auftragen von Filmbildern auf Wirkstoffgranula bzw. -preßlinge am ehesten eine Freisetzung im Sinne nullter Ordnung zu bewerkstelligen (62, 120). Den Steuerungsmechanismus stellt dabei die Diffusionsgeschwindigkeit des Arzneistoffs durch einen unlöslichen, porösen Lackfilm dar (120). Sie bleibt konstant, solange der Konzentrationsgradient im Hüllmaterial unverändert bleibt. Dies wiederum ist solange der Fall, wie eine gesättigte Lösung des Arzneistoffs im Inneren der Arzneiform vorliegt (69, 120). Während der Mechanismus der Porendiffusion zwar bereits an quartären Polymethacrylsäuremethacrylat-Copolymer-Filmen untersucht wurde (71), ist die Allgemeingültigkeit dieses Prinzips, d.h. Übertragbarkeit auf andere Filmbildner, bisher nicht bearbeitet. Dies soll in der vorliegenden Untersuchung abgeklärt werden, wobei zunächst isolierte Membranen zum Einsatz kommen.

Gesamtziel der Arbeit ist es, am Beispiel des Arzneistoffs

Theophyllin die grundsätzliche Entwicklung von Mikrokapseln [+)] mit Freisetzung nach nullter Ordnung mittels Porendiffusion in allen Phasen zu demonstrieren. Als Überzugsmaterial findet Ethylcellulose Verwendung.

Ausgehend von bekannten pharmakokinetischen Daten ist eine In-vivo-Wirkstofffreigabe nach nullter Ordnung über den Zeitraum der Magen-Dünndarmpassage, also etwa sieben bis acht Stunden, zu realisieren. Dazu erfolgt zunächst die Festlegung der Dosierung unter rechnerischer Berücksichtigung der Kumulationseffekte bei multipler Verabreichung. Des weiteren sind Berechnungen zur Dimensionierung der Mikrokapseln erforderlich, unter deren Einbeziehung das angestrebte Freisetzungsverhalten - konstante Freisetzungsgeschwindigkeit und vollständige Abgabe des Wirkstoffs nach einer vorausbestimmten Zeit - verwirklicht werden kann.

Nach Herstellung und In-vitro-Prüfung der entsprechenden Arzneiform sollen anschließende In-vivo-Versuche aufzeigen, inwieweit die Freisetzungsprofile übereinstimmen. Korrelation der Daten läßt dann eine Optimierung der Arzneiform zu und ermöglicht Voraussagen bezüglich der resultierenden Blutspiegel.

[+)] Mikrokapseln sind definiert als umhüllte Arzneistoffe bzw. Arzneistoffträger (126). Dementsprechend wird die Bezeichnung hier für überzogene Arzneistoffpellets angewandt.

B Grundsätzliche Überlegungen zu Depotarzneiformen

I. Allgemeine Konzeption

Die Forderung nach konstanter Freisetzungsgeschwindigkeit führt zu folgender Grundkonzeption der Arzneiform:

1. Freisetzungskinetik nach nullter Ordnung

Freisetzung nach nullter Ordnung erfordert die Anwendung von Umhüllungstechniken. Der Arzneistoff ist in einem "Kern" lokalisiert, der mit einem Überzug versehen ist. Dieser soll aus einem wasserunlöslichen Lackmaterial bestehen. Sind Zuschläge von wasserlöslichen Komponenten in den Überzug eingearbeitet, erhält man nach deren Herauslösen locker strukturierte Hüllen (24, 27, 55, 71). Durch die entstandenen Poren dringt Wasser in den Kern ein und bringt den Wirkstoff in Lösung. Er kann nun - in dissoziierter wie in undissoziierter Form - die Barriere durch Diffusion passieren. Voraussetzungen für eine durchwegs konstante Freisetzungsrate sind pH-Unempfindlichkeit des Überzugsmaterials,hinreichend hohe Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs zur Aufrechterhaltung einer gesättigten Lösung im Inneren der Mikrokapsel sowie ein möglichst rasches Herauslösen der Zuschläge. Weiterhin darf sich die Porosität (und somit Permeabilität) des Überzugs nicht durch Quellung o.ä. verändern.

Die mechanische Stabilität, d.h. Elastizität des Überzugs soll so hoch sein, daß ein Aufplatzen der Membran durch Änderung der osmotischen Druckverhältnisse im Verlauf der Frei-

setzung auszuschließen ist.

2. Mikrokapselprinzip

Im Sinne der therapeutischen Sicherheit erscheint es ratsam, die zu verabreichende Gesamtdosis an Arzneistoff auf viele kleine Arzneistoffträger aufzuteilen (141). Während eine einzige Portion, z.B. als überzogene Tablette verabreicht, bezüglich ihrer Verweilzeit in hohem Maße den Einflüssen von Nahrungstransportgeschwindigkeit und somit Motilität des Gastro-Intestinaltrakts ausgesetzt ist (131), erfolgt für Arzneistoffeinheiten in Form von Mikrokapseln eine statistische Verteilung während der Passage (11, 12). Das führt zu einheitlicheren Freigabemustern und besserer Reproduzierbarkeit des therapeutischen Effekts.

Die in einer Sammelarzneiform zusammengefaßten überzogenen "Arzneistoff-Kerne" sollten möglichst einheitliche geometrische Form aufweisen. Nur so ist eine exakte Berechenbarkeit und Steuerung der Freisetzung möglich. Während in einer vorangegangenen Arbeit (120) das Aufziehen von Arzneistoffen auf inerte Träger, z.B. Rohrzuckerkügelchen, beschrieben wurde, ist es im Falle des Theophyllins unumgänglich, kompakte Pellets mit möglichst hohem Wirkstoffgehalt zu schaffen, um das Volumen einer therapeutischen Gesamtdosis in akzeptabler Dimension halten zu können.

Pellets, also gleichförmige, sphärische wirkstoffhaltige Partikel, können in sehr kompakter Form nach dem Marumerizer-

Prinzip [+)] hergestellt werden. Das Auftragen der Lacküberzüge auf die Pellets (= Herstellung der Mikrokapseln) erfolgt dann in der Wirbelschicht (20, 108, 112, 124).

3. Auswahl einer Modellsubstanz

Der Arzneistoff Theophyllin erfüllt weitgehend sowohl unter therapeutischen als auch technologischen Aspekten die Voraussetzungen für die Entwicklung einer peroralen Depotarzneiform:

1. Die Behandlung von Bronchialobstruktion und Bronchospasmen mittels Theophyllin ist eine Langzeittherapie (5, 84, 97, 149). Gleichmäßige Wirkstoffspiegel verbessern kontinuierlich die atemdynamischen Werte (149, 151). Nur eine kontrollierte Wirkstoffliberation kann dabei den Blutspiegel in dem recht engen therapeutischen Bereich halten (42, 145), so daß unerwünschte Blutspiegelspitzen vermieden und somit die auftretenden zahlreichen Nebenwirkungen (13, 103, 139) reduziert werden.

2. Die Pharmakokinetik von Theophyllin ist in etwa bekannt. Zahlreiche umfassende Veröffentlichungen (3, 52, 87, 99, 123, 127, 146, 147, 154) vermitteln die Kenntnis der Parameter, durch die Dosis und Dosierungsschema errechenbar sind. Die Simulierung gewünschter Blutspiegelprofile ist damit möglich.

[+)] Marumerizer-Anlagen sind Maschinen, die Strangpreßgut zu kleinen, festen Granulatkörnern von einheitlicher Größe und Dichte verarbeiten.

3. Die Halbwertszeit der Elimination ist kleiner zehn Stunden. Theophyllin zeigt somit keinen substanzspezifischen Langzeiteffekt, der eine Depotzubereitung überflüssig machen würde.

4. Die Resorption wird als schnell und vollständig beschrieben (5, 17, 43), also ist die vorgeschaltete verzögerte Freisetzung geschwindigkeitskontrollierend.

5. Die Substanz liegt in weiten Bereichen des Gastro-Intestinaltrakts undissoziiert vor. Damit ist die Voraussetzung für Resorption während der gesamten Magen-Dünndarmpassage geschaffen.

6. Die Sättigungslöslichkeit ist einerseits hinreichend niedrig (18), um eine gesättigte Lösung in der Mikrokapsel für die Dauer der Freisetzung zu gewährleisten. Somit wird ein Konstantbleiben der Freisetzungsrate möglich. Andererseits ist die Löslichkeit so groß, daß nicht der Auflösungsvorgang, sondern die Diffusion durch die Mikrokapselhüllen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Freisetzung darstellt.

Damit sollten sich an der Arzneisubstanz Theophyllin die in B I.1 und 2 angesprochenen Prinzipien der Entwicklung von peroralen Depotarzneiformen zur Erzielung möglichst konstanter Blutspiegel verwirklichen lassen.

II. Entwicklung einer peroralen Depotarzneiform am Beispiel Theophyllin

1. Ableitung kinetischer Parameter der Arzneiform

1.1 Pharmakokinetik von Theophyllin

Arzneiformspezifische Parameter sind die Konstante der Freisetzungsgeschwindigkeit nach nullter Ordnung, k_f^o (mg/h), sowie die inkorporierte Dosis. Um deren Größen - entsprechend dem gewünschten Blutspiegel - errechnen zu können, ist die Kenntnis der pharmakokinetischen Parameter erforderlich. Die Ergebnisse von Studien am gesunden erwachsenen Menschen (47, 52, 87, 99, 123, 127, 146, 147) vermitteln Konstanten, die bei allen Arbeiten in vergleichbarer Größenordnung liegen; die Plasmakinetik erweist sich i.a. als dosisunabhängig. Die absolute Bioverfügbarkeit von Theophyllin wird dabei mit ca. 100% angegeben.

Als biologisches Modell kann bei peroraler Applikation ein offenes Ein-Kompartiment-Modell zugrundegelegt werden (47, 52, 64, 148). Für den einfachsten Fall, nämlich Verabreichung des Arzneistoffs als Lösung, gilt das biologische Modell I:

$$G \xrightarrow{k_a} B \xrightarrow{k_e} E \qquad \text{Mod. I}$$

Dabei ist G die Arzneistoffmenge im Gastro-Intestinaltrakt, B die Arzneistoffmenge im Blut und E die gesamte eliminierte Substanzmenge, also unveränderter Arzneistoff und Metaboliten; k_a und k_e sind die Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung der Resorption bzw. Elimination.

Sämtlichen Berechnungen und Simulierungen werden k_a = 3,1 h^{-1}, k_e = 0.09 h^{-1} und das fiktive Verteilungsvolumen V_f = 29,5 l zugrunde gelegt.

Obwohl die therapeutische Breite von Theophyllin als nicht sehr groß gilt (63), werden in der Literatur (47, 52, 146, 154) über einen relativ weiten Bereich streuende Plasmaspiegel als wirksame Konzentrationen angegeben (2 bis 25 µg/ml). Ebenso unterschiedlich sind dabei die Angaben über Toxizitäts- bzw. Nebenwirkungsbereiche. Im Durchschnitt kristallisiert sich jedoch ein optimaler therapeutischer Bereich mit Plasmaspiegeln zwischen 7,5 und 12,5 µg/ml heraus.

Die Analogrechner-Simulierung in Abb. 1 zeigt den Plasmaspiegelverlauf, wenn 350 mg Theophyllin in Form einer Lösung appliziert werden (Kurve B). Die therapeutische Mindestkonzentration von 7,5µg/ml wird dabei für 5 Stunden überschritten. Das Blutspiegelmaximum liegt bei 10,6 µg/ml.

Die Langzeittherapie erfordert allerdings multiple Dosierung; das bei dieser Dosis auftretende Ausmaß der Kumulierung mit Blutspiegelspitzen im toxischen Bereich wird aus Abb. 2 ersichtlich.

Die maximalen (b^{∞}_{max}), minimalen (b^{∞}_{min}) und mittleren ($b_{\overline{\infty}}$) Blutspiegel, die sich nach Erreichen des Fließgleichgewichtes bei konstanten Verabreichungsintervallen τ ergeben, sind unter der Voraussetzung einer im Verhältnis zur Eliminationsgeschwindigkeit schnellen Resorption (Unterschied der Konstanten: mindestens Faktor 10) nach Gl. 1 - 3 berechenbar (142):

$$b^{\infty}_{max} = \frac{b^{1}_{max}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} = \frac{D}{V_f} \cdot \left(\frac{k_a}{k_e} \right) \frac{k_e}{k_e - k_a} \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \qquad \text{Gl. 1}$$

$$b^{\infty}_{min} = \frac{b^{1}_{min}}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} = \frac{D}{V_f} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} \left(e^{-k_e \cdot \tau} - e^{-k_a \cdot \tau} \right) \cdot \frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \qquad \text{Gl. 2}$$

$$b^{\infty}_{\overline{}} = \frac{D}{V_f k_e \cdot \tau} \qquad \text{Gl. 3}$$

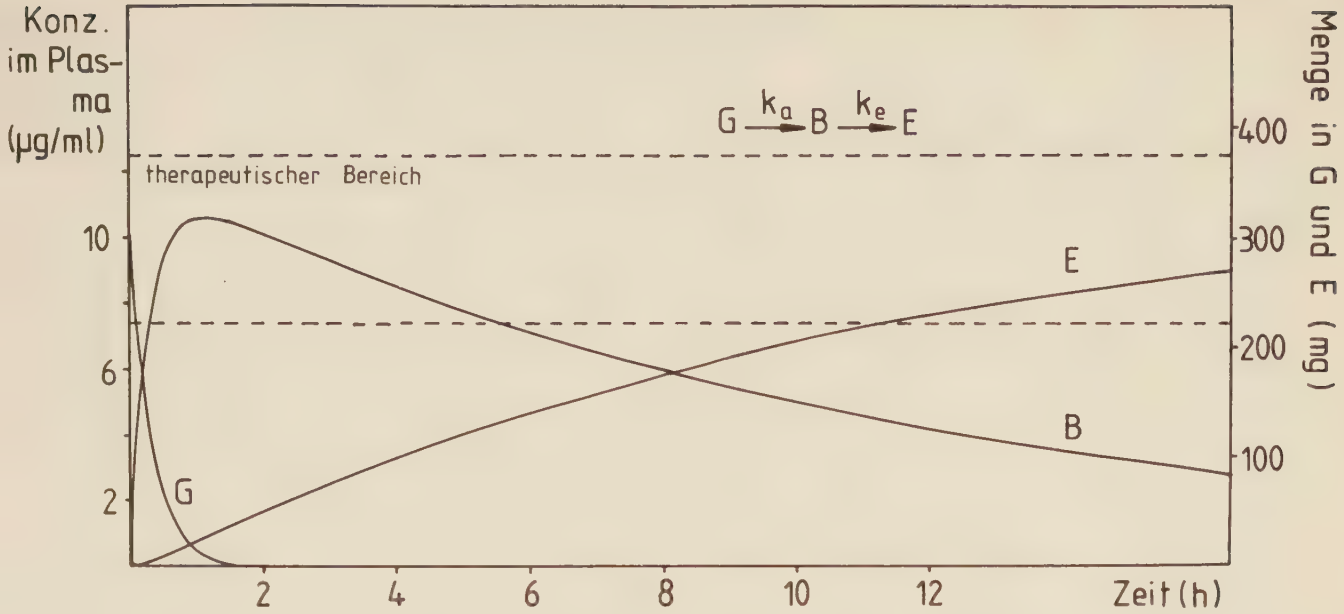


Abb. 1 : Simulierung der Massen- bzw. Konzentrationsverläufe in Gastro-Intestinaltrakt (G), Plasma (zentrales Kompartiment B) und Eliminationskompartiment (E) nach Verabreichung einer Lösung mit 350 mg Theophyllin

Zugrundegelegte pharmakokinetische Parameter: k_a = 3,1 h^{-1}; k_e = 0,09 h^{-1}; V_f = 29,5 l

Dabei ist b^1_{max} der maximale Blutspiegel nach einmaliger Applikation und b^1_{min} der Blutspiegel nach Ablauf des ersten Dosierungsintervalls, also zum Zeitpunkt τ .

Für τ = 8 Stunden ergibt sich:

$$b^{\infty}_{max} = 20{,}8\ \mu g/ml$$
$$b^{\infty}_{min} = 11{,}6\ \mu g/ml$$
$$b_{\overline{\infty}} = 16{,}5\ \mu g/ml$$

Für τ = 12 Stunden:

$$b^{\infty}_{max} = 16{,}2\ \mu g/ml$$
$$b^{\infty}_{min} = 6{,}3\ \mu g/ml$$
$$b_{\overline{\infty}} = 11{,}0\ \mu g/ml$$

Die Berechnungen stimmen mit den Analogrechner-Simulierungen überein.

Praxisüblich ist oft ein Verabreichungsschema zu den Uhrzeiten 7 Uhr - 13 Uhr - 19 Uhr. Die entsprechende Kumulation ist in Abb. 3 simuliert. Man sieht, daß der Blutspiegelwert nach der mittäglichen Verabreichung etwa dem Maximalblutspiegel für τ = 8 Stunden in Abb. 2 entspricht. Bei gleicher Tagesdosis, also 1,05 g pro 24 Stunden, ist dabei aber die Fluktuation noch ausgeprägter.
Unter Berücksichtigung der Kumulation und des therapeutischen Bereichs wird somit eine Dosisreduzierung erforderlich.

Nach Gl. 3 lassen sich die zu verabreichenden Arzneistoffmengen berechnen, die zu einem mittleren Steady-state-Blutspiegel von 10 µg/ml führen.

Für τ = 8 Stunden: D = 212,4 mg

Für τ = 12 Stunden: D = 318,6 mg

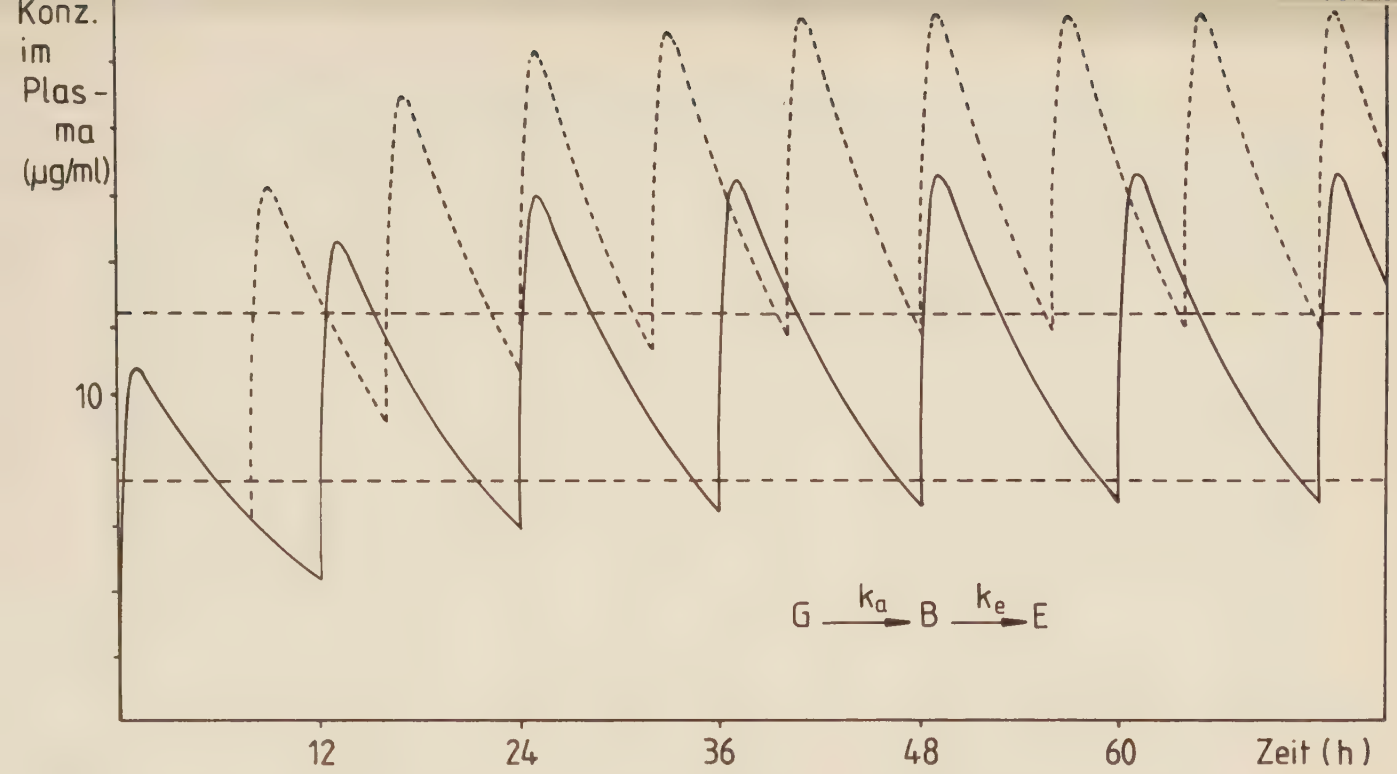


Abb. 2 : Simulierung der kumulativen Plasmaspiegel nach Verabreichung von 350 mg Theophyllin als Lösung
Dosierungsintervalle: 8 Stunden (-----) bzw. 12 Stunden (———)
Pharmakokinetische Parameter: siehe Abb. 1

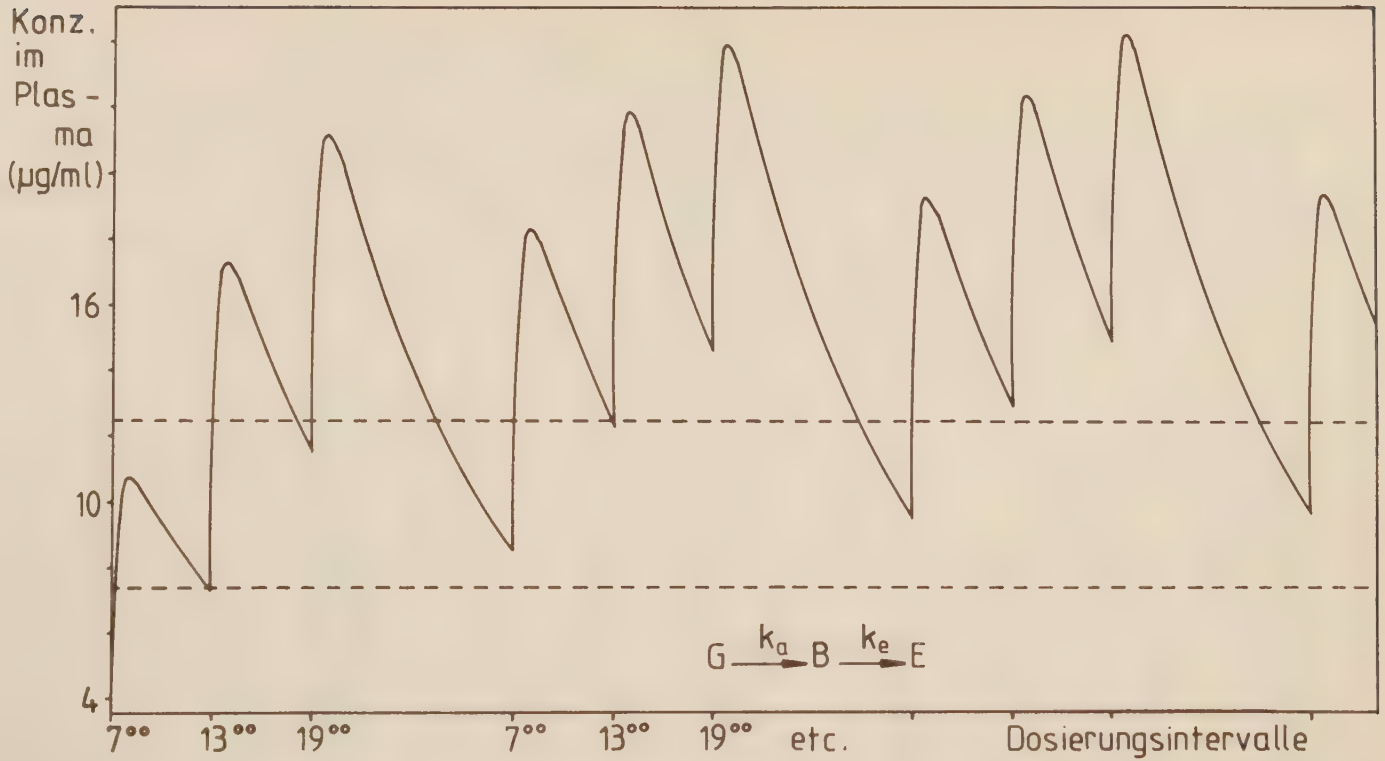


Abb. 3 : Simulierung der kumulativen Plasmaspiegel nach Verabreichung von 350 mg Theophyllin als Lösung beï herkömmlichen Dosierungsintervallen (7 - 13 - 19 Uhr)
Pharmakokinetische Parameter : siehe Abb. 1

Aus Abb. 4 wird das nunmehrige Kumulationsausmaß ersichtlich; nach wie vor sind nach Erreichen des Fließgleichgewichtes unerwünschte Blutspiegelspitzen neben subtherapeutischen Minima zu erkennen.

Eine verzögerte Freigabe von Theophyllin aus einem Depot erweist sich somit aus drei Gründen als vorteilhafter:

1. Die Fluktuation der Blutspiegel kann reduziert werden.
2. Die Verabreichung erfolgt nur noch früh und abends, d.h. τ = 12 h.
3. Die Patienten-Compliance wird dadurch verbessert.

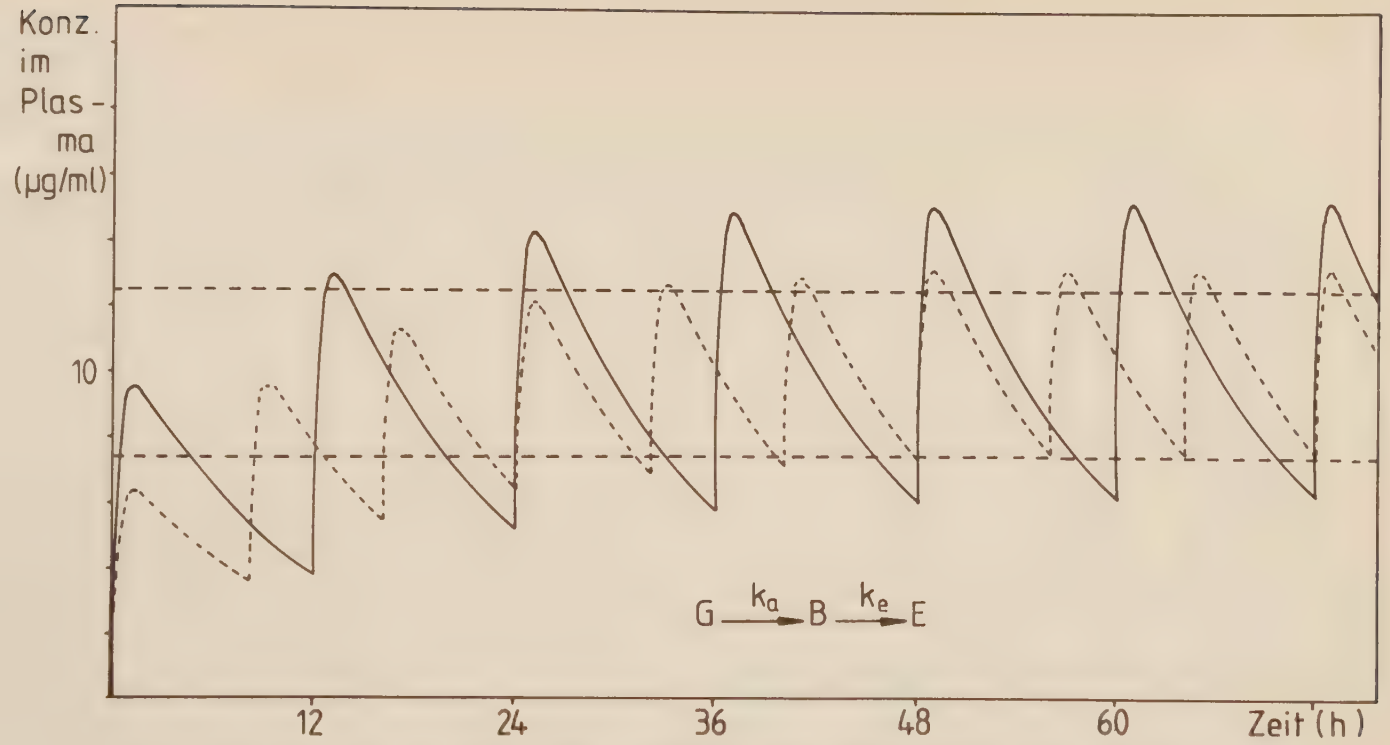


Abb. 4 : Simulierung der kumulativen Plasmaspiegel nach Verabreichung einer Theophyllin-Lösung
----- D = 212,4 mg Theophyllin; τ = 8 h
——— D = 318,6 mg Theophyllin; τ =12 h
Pharmakokinetische Parameter: siehe Abb. 1

1.2 Berechnungen für Einmalapplikation einer Depotarzneiform mit Freisetzung nach nullter Ordnung

Ein vorgeschalteter Freisetzungsprozeß nach nullter Ordnung aus einem Depot D_m erweitert das bisherige Modell I zu Modell II:

$$D_{m(t)} \xrightarrow{k_f^o} G \xrightarrow{k_a} B \xrightarrow{k_e} E \qquad \text{Mod. II}$$

Für die Mengenänderungen in den einzelnen Kompartimenten gilt:

$$\frac{d\,D_{m(t)}}{dt} = -k_f^o \qquad \text{Gl. 4}$$

$$\frac{d\,G}{dt} = k_f^o - k_a\,G \qquad \text{Gl. 5}$$

$$\frac{d\,B}{dt} = k_a\,G - k_e\,B \qquad \text{Gl. 6}$$

$$\frac{d\,E}{dt} = k_e\,B \qquad \text{Gl. 7}$$

Integration von Gl. 4 ergibt

$$D_{m(t)} = D_m - k_f^o\,t \qquad \text{Gl. 8}$$

Da der Freisetzungsvorgang geschwindigkeitsbestimmend ist, kann der im Verhältnis dazu wesentlich schnellere Resorptionsprozeß vernachlässigt werden. Für grundsätzliche Berechnungen läßt sich Modell II somit zu Modell III vereinfachen:

$$D_{m(t)} \xrightarrow{k_f^o} B \xrightarrow{k_e} E \qquad \text{Mod. III}$$

Nach Ablauf der Freisetzungszeit t_v soll der Arzneistoff voll-

ständig freigesetzt sein ($D_{m(t)} = 0$); dann gilt:

$$D_m = k_f^o \cdot t_v \qquad \text{Gl. 9}$$

Als Freisetzungszeitraum werden 7 Stunden veranschlagt, um bei einer durchschnittlichen Passagezeit durch Magen und Dünndarm von 7 - 8 Stunden vollständige Freisetzung, Resorption und damit praktisch 100%ige relative Bioverfügbarkeit zu gewährleisten.

Zum Vergleich mit den Blutspiegeln bei Applikation von 350 mg Theophyllin in Lösung (Abb. 1) ist in Abb. 5 der Blutspiegelverlauf nach Verabreichung von 350 mg in einer Depotarzneiform mit k_f^o = 50 mg/h (entsprechend Gl.9) simuliert. Es wird Mod.II herangezogen; die vergleichsweise geringe Ansammlung von Arzneistoff in G zeigt, daß die Vereinfachung zu Mod. III gerechtfertigt ist. Der therapeutische Minimalblutspiegel von 7,5 µg/ml wird erst nach 6 Stunden erreicht und nur für 3,2 Stunden überschritten. Der maximal erzielte Blutspiegel beträgt dabei 8,6 µg/ml.

Wird jedoch ein Steady-state-Blutspiegel im therapeutischen Bereich (b_{th}) angestrebt, läßt sich die dafür erforderliche Depotdosis errechnen (23, 110):

$$D_m = b_{th} \cdot V_f \cdot k_e \cdot t_v \qquad \text{Gl. 10}$$

Für Theophyllin (b_{th} = 10 µg/ml) ergibt sich:

$$D_m = 185{,}9 \text{ mg}$$
$$k_f^o = 26{,}55 \text{ mg/h}$$

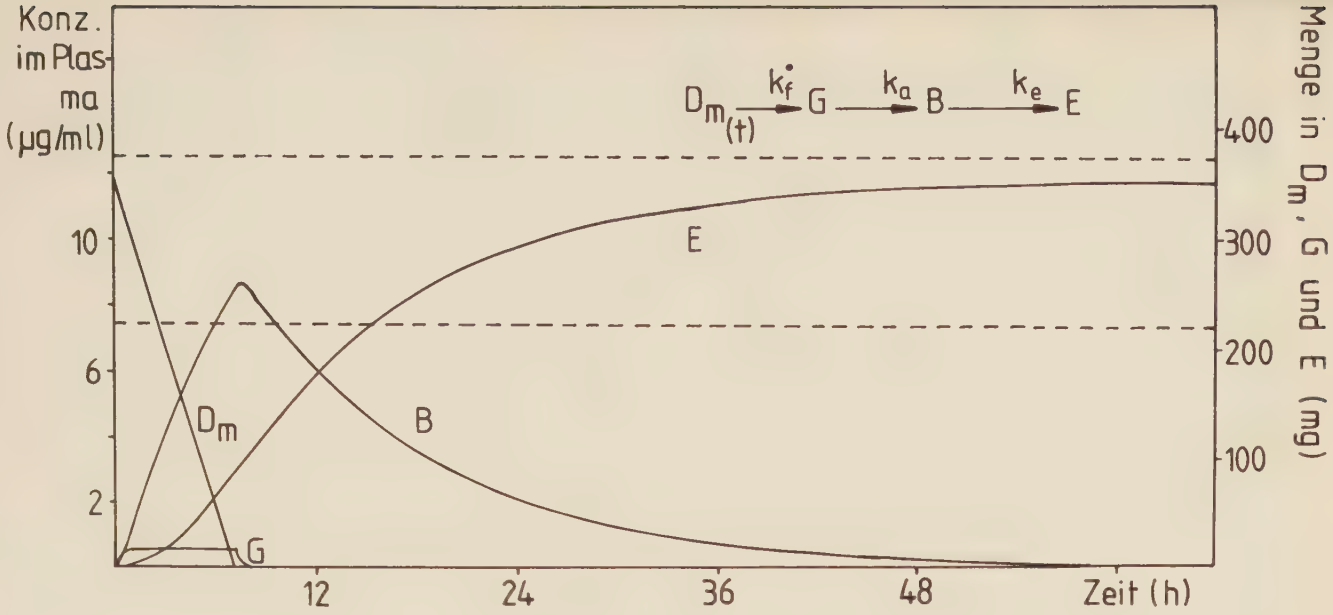


Abb. 5 : Simulierung der Massen- bzw. Konzentrationsverläufe nach Verabreichung von 350 mg Theophyllin als Depotarzneiform mit Freisetzung nach nullter Ordnung

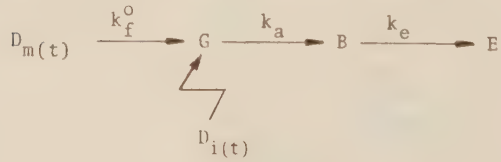
k_f^o = 50 mg/h ;

Pharmakokinetische Parameter: siehe Abb. 1

Der erwünschte b_{th}-Wert wird jedoch bei einmaliger Applikation nicht erreicht; Gladke und v. Hattingberg (35) zeigen am Beispiel einer konstanten Infusion (entsprechend Modell III), daß erst nach fünf Eliminationshalbwertszeiten ca. 97% des angestrebten Konzentrationsgrenzwertes erreicht sind. Bei einer Halbwertszeit von 7,7 Stunden für Theophyllin würde dies fünfmalige Verabreichung von D_m = 185,9 mg innerhalb 38,5 Stunden bedeuten, oder, anders ausgedrückt:
Bei einer physiologischen Verweilzeit t_v von 7 Stunden müßte die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante von Theophyllin mindestens 0,5 h^{-1} betragen, um b_{th} = 10 µg/ml im stationären Zustand bereits nach einmaliger Gabe eines peroralen Depots zu erreichen. Nach Gl. 10 errechnet sich dieses D_m mit 1032 mg.

Diese Überlegungen machen deutlich, daß der Zusatz einer schnell verfügbaren Initialdosis D_i erforderlich ist. Sie liefert unmittelbar die therapeutische Konzentration, die dann durch die konstante Zufuhr von Arzneistoff aus der Erhaltungsdosis D_m über den gewünschten Zeitraum t_v aufrechterhalten bleibt: Im Fließgleichgewicht soll gerade soviel Wirkstoff zugeführt bzw. freigesetzt werden, wie gleichzeitig eliminiert wird. Das kann wiederum nur gewährleistet werden, wenn die Invasion nach nullter Ordnung verläuft.

Das entspricht dem folgenden Modell IV:



Mod. IV

Ergänzend zu den Gl. 4 - 7 gilt:

$$\frac{d\,D_{i(t)}}{dt} = -k_a \cdot D_i \qquad \text{Gl. 11}$$

$$D_{i(t)} = D_i \cdot e^{-k_a t} \qquad \text{Gl. 12}$$

Zum Zeitpunkt $t \leq t_v$ ergibt sich (111):

$$B = \frac{k_f^o}{k_e}(1 - e^{-k_e t}) - \frac{k_f^o}{k_e - k_a}(e^{-k_a t} - e^{-k_e t}) + \frac{k_a D_i}{k_e - k_a}(e^{-k_a t} - e^{-k_e t}) \qquad \text{Gl. 13}$$

Freisetzung aus Erhaltungsdosis bei gleichzeitiger Elimination — Resorption — Resorption aus Initialdosis

und, zusammengefaßt:

$$B = \frac{k_f^o}{k_e}(1 - e^{-k_e t}) + \frac{k_a D_i - k_f^o}{k_e - k_a}(e^{-k_a t} - e^{-k_e t}) \qquad \text{Gl. 14}$$

Im Falle verhältnismäßig schneller Resorption kann auch hier der Resorptionsterm für D_m vernachlässigt werden, so daß Gl. 14 in vereinfachter Form lautet (111):

$$B = \frac{k_f^o}{k_e}(1 - e^{-k_e t}) + \frac{k_a D_i}{k_e - k_a}(e^{-k_a t} - e^{-k_e t}) \qquad \text{Gl. 15}$$

Der Quotient aus B und V_f ergibt die Wirkstoffkonzentration im zentralen Kompartiment.

Das Fließgleichgewicht bleibt aufrechterhalten bzw. der Blutspiegel bleibt konstant, wenn gilt:

Zufluß = Abfluß, d.h.

$$\frac{d\,D_{m(t)}}{dt} = - \frac{d\,E}{dt} \qquad \text{Gl. 16}$$

$k_f^o = k_e \cdot B$, wobei $B = B_{ss}$, die Wirkstoffmenge im steady-state.

Die Abstimmung von D_i und D_m für ein gefordertes Blutspiegel-Plateau (b_{th}) läßt sich neben der einfachen experimentellen Ermittlung am Analogrechner nach mehreren Methoden errechnen. Es handelt sich dabei um Rechenansätze, die wiederum nur für den Fall sehr schneller Resorption gelten und nur dann mit den Resultaten am Analogrechner genau übereinstimmen.

Methode 1: Nelson (95) setzt die erforderliche Initialdosis gleich der Einzeldosis D_o, die den gewünschten Blutspiegel gerade erreicht [+)]. Für Theophyllin errechnet sich nach der Gleichung

$$b_{max} = \frac{D_o}{V_f} \left(\frac{k_a}{k_e} \right)^{\frac{k_e}{k_e - k_a}} \qquad \text{Gl. 17}$$

ein D_o von 328 mg für $b_{th} = b_{max} = 10$ µg/ml.

Bei einer vorgegebenen Verweilzeit t_v gilt für D_m:

$$D_m = k_e \cdot f \cdot D_o \cdot t_v \qquad \text{Gl. 18}$$

Dabei ist f ein Korrekturfaktor, der b_{max} aus D_o

+) nicht gleichzusetzen mit der Einzeldosis, die gerade die therapeutische Wirkung erzielt!

mit der optimalen therapeutischen Substanzmenge im zentralen Kompartiment korreliert.

Für f = 1:

$$D_{tot} = D_i + D_m = D_o \left(1 + k_e \cdot t_v \right) \qquad \text{Gl. 19}$$

(Theophyllin: D_i = 328 mg; D_m = 206,6 mg; D_{tot} = 534,6 mg)

Bei dieser Berechnung bleibt unberücksichtigt, daß im Zeitraum bis zum Erreichen des Maximalblutspiegels nach Resorption der Initialdosis auch bereits Wirkstoff aus D_m freigesetzt wird und somit ein höherer Steady-state-Blutspiegel resultiert als der geforderte (Abb. 6). Werden f-Werte kleiner 1 verwendet, ist die Ausbildung des Plateaus weniger zufriedenstellend.

Methode 2: Dementsprechend vermindern Eriksen und Robinson (110) D_o um den freigesetzten Anteil:

$$D_i = D_o - k_f^o \cdot t_{max} \qquad \text{Gl. 20}$$

Durch Differentiation der Bateman-Funktion (Gl. 21), die den Blutspiegelverlauf nach Verabreichung von D_o beschreibt, läßt sich t_{max} berechnen.

$$B = D_o \frac{k_a}{k_a - k_e} \left(e^{-k_e t} - e^{-k_a t} \right) \qquad \text{Gl. 21}$$

$$t_{max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \frac{k_a}{k_e} \qquad \text{Gl. 22}$$

Im Gegensatz zu Nelson errechnet sich hierbei k_f^o bzw. die Höhe der Erhaltungsdosis aus den Steady-state-Bedingungen gemäß Gl. 10, so daß für D_{tot} gilt:

$$D_{tot} = D_o - k_f^o \cdot t_{max} + b_{ss} \cdot V_f \cdot k_e \cdot t_v =$$

$$D_o + b_{ss} \cdot V_f \cdot k_e \, (t_v - t_{max}) \qquad \text{Gl. 23}$$

(Theophyllin: D_i = 296,7 mg; D_m = 185,9 mg; D_{tot} = 482,6 mg)

Methode 3: Vereinfachend und hinreichend genau läßt sich die D_i/D_m - Abstimmung unter Verwendung von Gl. 16 durchführen (23, 142). Wie bereits gezeigt gilt im steady-state

$$B_{ss} = B_{max} \text{ und } k_f^o = k_e \cdot B_{ss} \qquad \text{Gl. 16}$$

$$\text{mit } B_{ss} = D_i = \frac{k_f^o}{k_e} \qquad \text{Gl. 24}$$

und, da D_m wie bereits bei Robinson und Eriksen berechnet wird,

$$D_{tot} = k_f^o \, (\frac{1}{k_e} + t_v) = b_{ss} \cdot V_f \, (1 + k_e \cdot t_v)$$

Gl. 25

(Theophyllin: D_i = 295,0 mg; D_m = 185,9 mg; D_{tot} = 480,9 mg)

In Tab. 1 sind die Ergebnisse der drei Abstimmungsmethoden zusammengefaßt. Abb. 5 zeigt die Simulierung der korrespondierenden Blutspiegelverläufe.

Tab. 1: Abstimmung von D_i/D_m nach den im Text beschriebenen drei Methoden

	D_i (mg)	D_m (mg)	D_{tot} (mg)	D_i/D_m
Methode 1 (f=1)	328,0	206,6	534,6	1,59
(f=0,9)	328,0	185,9	513,9	1,76
(f=0,8)	328,0	165,3	493,3	1,98
Methode 2	296,7	185,9	482,6	1,60
Methode 3	295,0	185,9	480,9	1,59

Die Methoden 2 und 3 liefern praktisch übereinstimmend die geforderten Blutspiegelverläufe, wohingegen nach Methode 1 die Blutspiegel stets zu hoch liegen. Einführung des Korrekturfaktors f kann überhöhte Blutspiegel, resultierend aus D_i, nicht verhindern.

1.3 Berechnungen für multiple Dosierung einer Depotarzneiform mit Freisetzung nach nullter Ordnung

Das Blutspiegelplateau b_{ss}, vergleichbar mit dem nach einer Dauerinfusion, kann im Gegensatz zu dieser nicht beliebig lange aufrechterhalten werden. Bei einmaliger Verabreichung eines peroralen Depots endet der stationäre Zustand mit abgeschlossener Freisetzung oder beendeter Magen-Dünndarmpassage. Dann

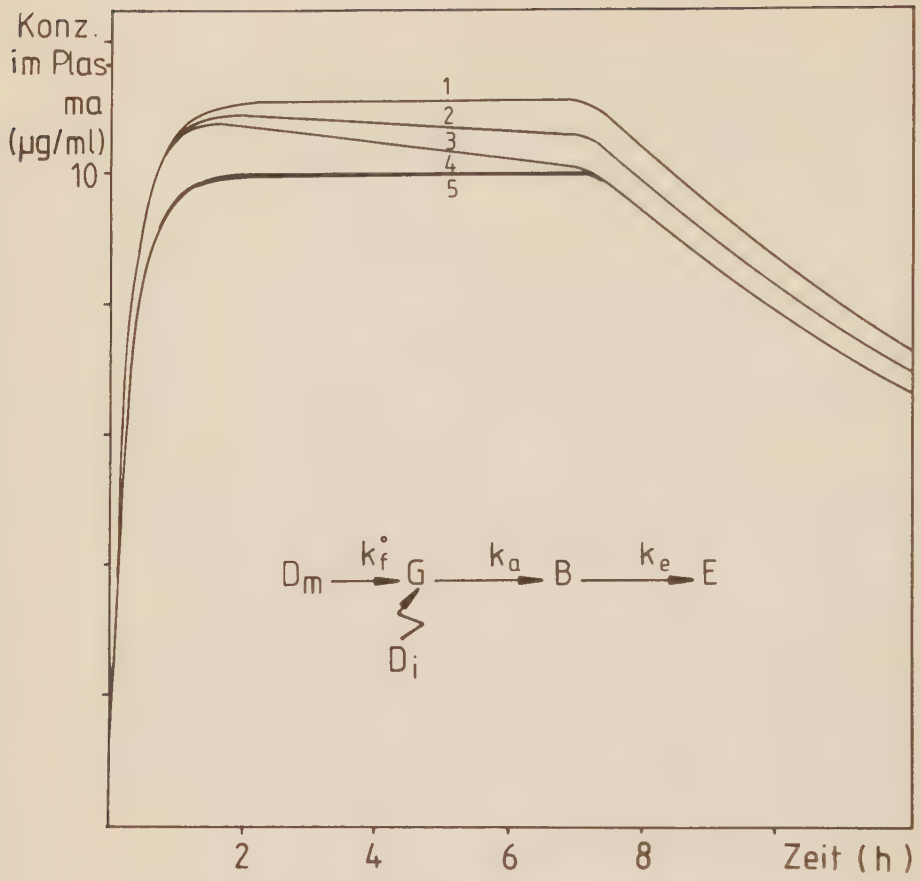


Abb. 6 : Simulierung der Plasmaspiegel nach Verabreichung von Theophyllin in Form einer Initial- und Erhaltungsdosis enthaltenden Arzneiform

Abstimmung von D_i/D_m nach unterschiedlichen Methoden

Kurve 1 : Methode 1, f = 1

Kurve 2 : Methode 1, f = 0,9

Kurve 3 : Methode 1, f = 0,8

Kurve 4 : Methode 2

Kurve 5 : Methode 3

Pharmakokinetische Parameter: siehe Abb. 1

Verabreichte Mengen an Theophyllin: siehe Tab. 1

wird eine weitere Dosis erforderlich.

Wird dabei das Dosierungsintervall τ so gewählt, daß es mit dem Freisetzungszeitraum t_v übereinstimmt, kann man nach einmaliger Verabreichung der Gesamtdosis D_{tot} [+)] durch weitere Gaben der Erhaltungsdosis D_m allein den Blutspiegel konstant halten (Abb. 7, Kurve 1).

Dieser Verabreichungsturnus ist aber in der Praxis kaum realisierbar:

1. Trennung von D_{tot} und D_m macht die Verabreichung kompliziert.
2. Die Dosierungsintervalle sind zu kurz ($\tau = t_v =$ 7 Stunden), um dem Patienten zugemutet werden zu können. Die Gabe eines Depots verbessert somit die Patienten-Compliance nicht.

Es scheint daher praxisgerechter zu sein, ein Blutspiegel-Plateau anzustreben, das sich erst nach mehrmaliger Verabreichung von D_{tot} mit τ = 12 Stunden jeweils über den Zeitraum t_v aufbaut. Auftretende Konzentrationsschwankungen sollen dabei möglichst im therapeutischen Bereich liegen, so daß die Kontinuität der Therapie gesichert ist.

Insgesamt ergibt sich somit, daß der Vorgang der Kumulierung bei Festlegung der Initial- und Erhaltungsdosen berücksichtigt werden muß. Bisher erfolgte Berechnungen (23, 95, 110) schließen diese Problemstellung für $\tau \neq t_v$ nicht mit ein.

+) D_{tot} besteht aus D_i = 295 mg und D_m = 185,9 mg. Diese Werte sind nach Methode 3 berechnet.

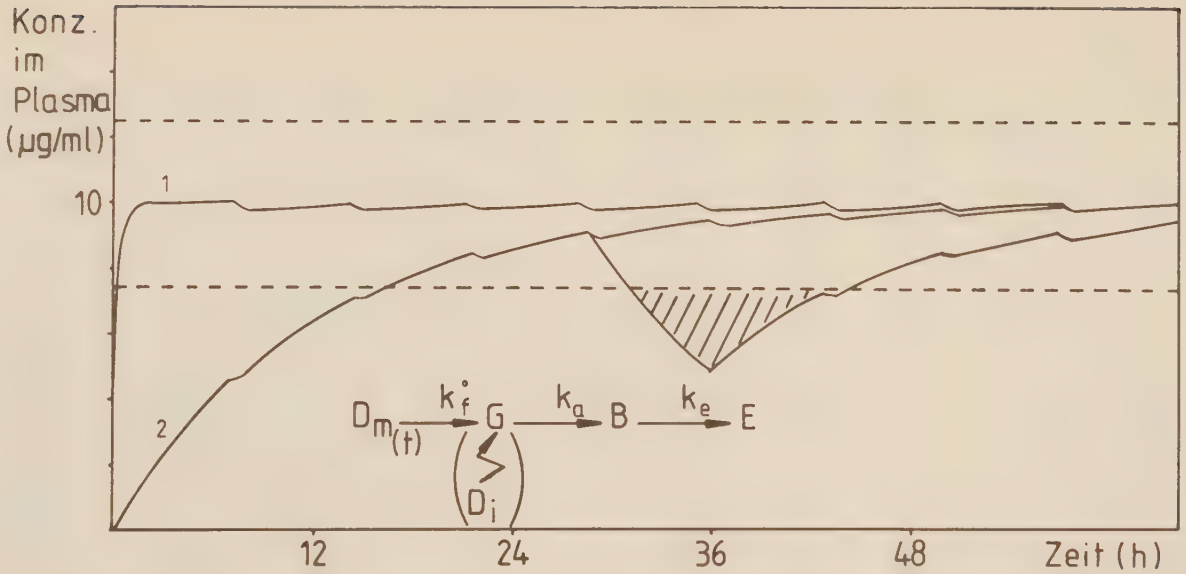


Abb. 7: Simulierung der kumulativen Plasmaspiegel nach Verabreichung von Theophyllin in Form einer Depotarzneiform mit Freisetzung nach nullter Ordnung (k_f^o = 26,55 mg/h)

Kurve 1: D_m = 185,9 mg; D_i = 295 mg; ab 2. Dosierungsintervall wird nur D_m verabreicht

Kurve 2: D_m = 185,9 mg;

schraffiert: Therapielücke nach einmaligem Einnahmeversäumnis

Dosierungsintervall: 7 h

Pharmakokinetische Parameter: siehe Abb. 1

Dem Berechnungsgang zur Abstimmung von D_i und D_m für ein Blutspiegelplateau nach Kumulierung liegen unter Anwendung von Modell IV folgende Überlegungen zugrunde:
Nach Mehrfachapplikation von D_{tot} mit Dosierungsintervallen τ hat die kumulative Blutspiegelkurve

a) ein Minimum pro Verabreichungszeitraum zum Zeitpunkt n. τ, also jeweils vor Verabreichung der nächsten Dosis (n = 1, 2, 3, ...),

b) ein Maximum oder ggf. Ende eines Plateaus pro Verabreichungszeitraum zum Zeitpunkt n.t_v, soweit die Freisetzung geschwindigkeitsbestimmend und k_a mindestens das Zehnfache von k_e ist,

c) evtl. ein weiteres Maximum, resultierend aus D_i, zum Zeitpunkt n.t_{max} der Initialdosis [+]. Die Existenz dieses Maximums ist abhängig von τ und vom Verhältnis D_i zu D_m, d.h. es gilt:

$t_{max} < t_v \leq \tau$

Die Blutspiegel zum beliebigen Zeitpunkt t nach einmaliger Applikation von D_{tot} sind berechenbar (111):

$$b = \frac{k_f^o}{k_e V_f} \left(1 - e^{-k_e t} \right) + \frac{k_a D_i - k_f^o}{(k_e - k_a) V_f} \left(e^{-k_a t} - e^{-k_e t} \right)$$

für $t \leq t_v$ Gl. 26

[+] Streng genommen liegt dann zum Zeitpunkt n.t_v kein Maximum, sondern eine Unstetigkeit der Funktion vor.

$$b = \frac{k_f^o}{k_e V_f} (1-e^{-k_e t_v}) \cdot e^{-k_e(t-t_v)} + \frac{k_a D_i}{(k_e-k_a) V_f} (e^{-k_a t} - e^{-k_e t})$$

für $t > t_v$ Gl. 27

Unter Zugrundelegung dieser Gleichungen lassen sich die kumulativen Minimal- bzw. Maximalblutspiegel im stationären Zustand errechnen (142):

$$b_{min}^{\infty} = \frac{b_{min}^{1}}{1 - e^{-k_e \tau}} = \frac{b_{(\tau)}}{1 - e^{-k_e \tau}}$$ Gl. 28

$$b_{min}^{\infty} = \frac{\frac{k_f^o}{k_e V_f} (1 - e^{-k_e t_v}) e^{-k_e(\tau - t_v)} + \frac{k_a D_i}{(k_e-k_a)V_f} (e^{-k_a \tau} - e^{k_e \tau})}{1 - e^{-k_e \tau}}$$

Gl. 29

Für $t = t_v$:

$$b_{max\ 1} = \frac{b_{(t_v)}}{1 - e^{-k_e \tau}}$$ Gl. 30

$$b_{max\ 1}^{\infty} = \left[\frac{D_i k_a - k_f^o}{(k_e-k_a)V_f} (e^{-k_a t_v} - e^{-k_e t_v}) + \frac{k_f^o}{k_e V_f} (1-e^{-k_e t_v}) \right] \cdot \frac{1}{1-e^{-k_e \tau}}$$

Gl. 31

Für $t = t_{max\ (D_i)}$:

$$b^{\infty}_{max\ 2} = \frac{b_{(\tau + t_{max})}}{1 - e^{-k_e \tau}} + b_{(t_{max})} \qquad \text{Gl. 32}$$

$$b^{\infty}_{max2} = \frac{\frac{D_i k_a}{V_f(k_e - k_a)} \left(e^{-k_a(\tau + t_{max})} - e^{-k_e(\tau + t_{max})} \right) + \frac{k_f^o}{k_e V_f} \left(1 - e^{-k_e t_v} \right) e^{-k_e(\tau + t_{max} - t_v)}}{1 - e^{-k_e \tau}}$$

$$+ \frac{D_i k_a - k_f^o}{(k_e - k_a) V_f} \left(e^{-k_a t_{max}} - e^{-k_e t_{max}} \right) + \frac{k_f^o}{k_e V_f} \left(1 - e^{-k_e t_{max}} \right) \qquad \text{Gl. 33}$$

$$\text{mit } t_{max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \frac{k_a}{k_e} \qquad \text{Gl. 22}$$

Für das Plateau im steady-state muß gelten:

$b^{\infty}_{max\ 1} = b^{\infty}_{max\ 2}$ und somit

$$\frac{\frac{D_i k_a - k_f^o}{k_e - k_a}\left(e^{-k_a t_v} - e^{-k_e t_v}\right) + \frac{k_f^o}{k_e}\left(1 - e^{-k_e t_v}\right)}{1 - e^{-k_e \tau}} =$$

$$D_i \frac{k_a}{k_e - k_a}\left(e^{-k_a(\tau + t_{max})} - e^{-k_e(\tau + t_{max})}\right) + \frac{k_f^o}{k_e}\left(1 - e^{-k_e t_v}\right) e^{-k_e(\tau + t_{max} - t_v)}$$

$$1 - e^{-k_e \tau}$$

$$+ \frac{D_i k_a - k_f^o}{k_e - k_a}\left(e^{-k_a t_{max}} - e^{-k_e t_{max}}\right) + \frac{k_f^o}{k_e}\left(1 - e^{-k_e t_{max}}\right) \qquad \text{Gl. 34}$$

Auflösen nach D_i zeigt, daß D_i eine Funktion von k_f^o darstellt:

$$D_i = \frac{k_f^o \left[\frac{1}{k_e - k_a} \left(e^{-k_a t_{max}} - e^{-k_e t_{max}} - \frac{e^{-k_a t_v} - e^{-k_e t_v}}{1 - e^{-k_e \tau}} \right) - \frac{1}{k_e} \left(1 - e^{-k_e t_{max}} \right) + \right.}{\frac{k_a}{k_e - k_a} \left[e^{-k_a t_{max}} - e^{-k_e t_{max}} - \frac{e^{-k_a t_v} - e^{-k_e t_v}}{1 - e^{-k_e \tau}} \right] + \left. \frac{\frac{1}{k_e} \left(1 - e^{-k_e t_v} \right) \left(1 - e^{-k_e (\tau + t_{max} - t_v)} \right)}{1 - e^{-k_e \tau}} \right]} \cdots$$

$$\cdots \frac{}{+ \frac{e^{-k_a (\tau + t_{max})} - e^{-k_e (\tau + t_{max})}}{1 - e^{-k_e \tau}}}$$

Gl. 35

Somit ist das erforderliche Verhältnis D_i/D_m berechenbar. Nach Einsetzen der theophyllinspezifischen Parameter ergibt sich für τ = 12 Stunden:

$D_i : D_m = 0{,}579$

Nach Kenntnis des Teildosenverhältnisses schließt sich die Frage nach der Höhe von D_{tot} für einen geforderten Steady-state-Blutspiegel an. Überschlagsmäßig kann man sich dabei an der Dosis D orientieren, die, als Lösung verabreicht, ein $b_{\overline{\infty}}$ von 10 µg/ml ergibt:

$$D = b_{\overline{\infty}} \cdot \tau \cdot k_e \cdot V_f \qquad \text{Gl. 3}$$

(Theophyllin: D = 318,6 mg)

Diese Dosis wird im vorberechneten Verhältnis auf D_i und D_m verteilt.

(Theophyllin: D_i = 116,8 mg; D_m = 201,8 mg)

Durch Einsetzen in Gl. 29 ist nun zu kontrollieren, ob die therapeutische Mindestkonzentration im steady-state tatsächlich während des gesamten Verabreichungszeitraums überschritten bleibt. Hierbei ergibt sich für Theophyllin: b^{∞}_{min} = 7,03 µg/ml (Abb. 8).

D_{tot} muß nun so vergrößert werden, daß, wie gefordert, die Blutspiegelfluktuationen ausschließlich im therapeutischen Bereich erfolgen.

Da gilt

$$b^{\infty}_{min\ 1} : b^{\infty}_{min\ 2} = D_{tot\ 1} : D_{tot\ 2}\ ,$$

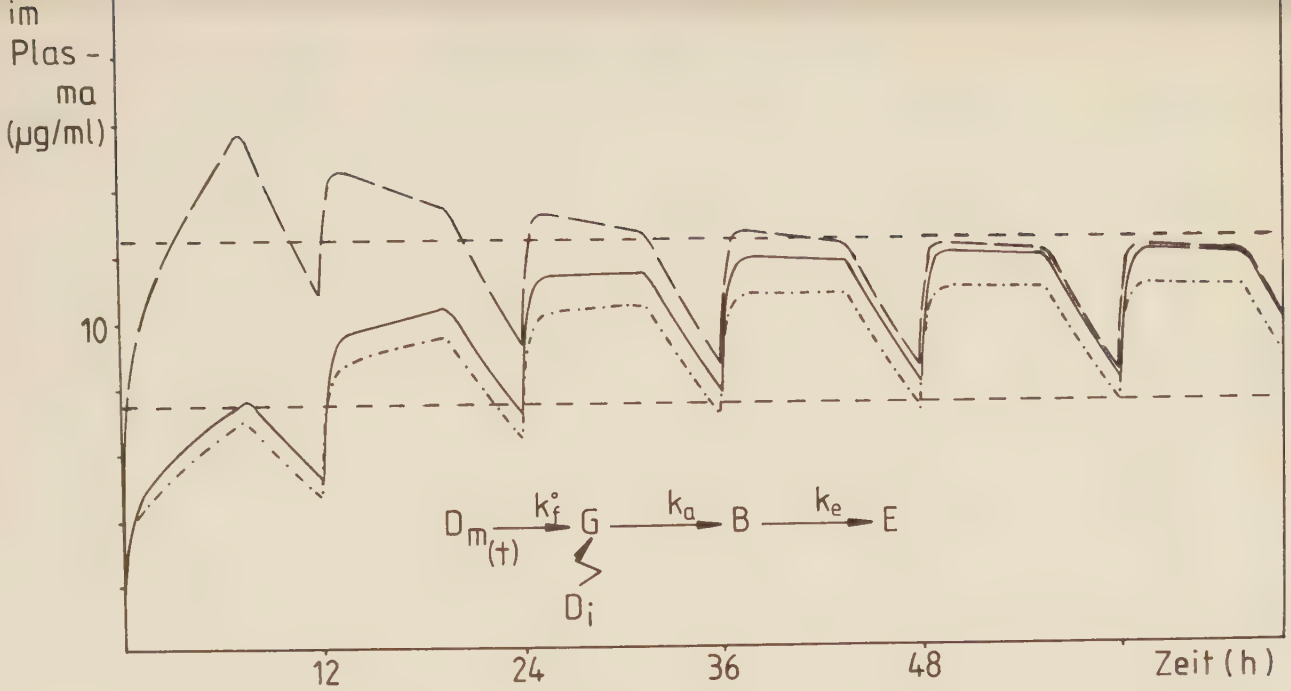


Abb. 8: Simulierung der kumulativen Plasmaspiegel nach Verabreichung von Theophyllin in Form von Initialdosis enthaltenden Depotarzneiformen

-.-.- D_i = 116,8 mg; D_m = 201,8 mg; k_f^o = 28,8 mg/h

——— D_i = 133 mg; D_m = 217 mg; k_f^o = 31 mg/h

----- D_i = 133 mg; D_m = 217 mg; k_f^o = 31 mg/h; Verabreichung von 2x1, dann 1x1 Kapsel

Pharmakokinetische Parameter: siehe Abb. 1

errechnet sich D_{tot} für ein vorgegebenes b^{∞}_{min} = 7,7 µg/ml: D_{tot} = 349 mg.

Zur Kontrolle ist nunmehr das korrespondierende b^{∞}_{max} nach Gl. 30 zu berechnen: b^{∞}_{max} = 11,8 µg/ml, also liegt b^{∞}_{max} im therapeutischen Bereich.

Das bedeutet für die Arzneiform:

D_m = 221 mg; D_i = 129 mg; D_{tot} = 349 mg; k^o_f = 31,57 mg/h.

Diese berechneten Dosierungsschemata werden bei der technologischen Realisierung geringfügig auf- bzw.abgerundet, so daß sich als endgültige Konzeption ergibt:

D_i = 133 mg; D_m = 217 mg; D_{tot} = 350 mg; k^o_f = 31 mg/h.

Abb. 8 zeigt den Verlauf der kumulativen Blutspiegelkurve für τ = 12 h. Die graphisch ermittelten Werte stimmen mit den errechneten überein. Während des ersten Verabreichungszeitraums besteht allerdings noch eine Therapielücke.
In Abb. 8 wird der simulierte Blutspiegelverlauf nach Verabreichung von zwei Gesamtdosen zu Beginn und je einer Dosis alle 12 Stunden im weiteren Verlauf dargestellt. Nunmehr wird aber der therapeutische Bereich während drei Verabreichungsphasen nicht unerheblich überschritten - mit Nebenwirkungen ist zu rechnen.

In Abb. 9 wird ergänzend die Gültigkeit von Gl. 35 für andere Dosierungsintervalle belegt. Bei konstant bleibender Erhaltungsdosis von 217 mg (entspr. k^o_f = 31 mg/h) errechnet sich für τ = 8 Stunden: D_i = 27,5 mg; für τ = 24 Stunden: D_i = 286,4 mg

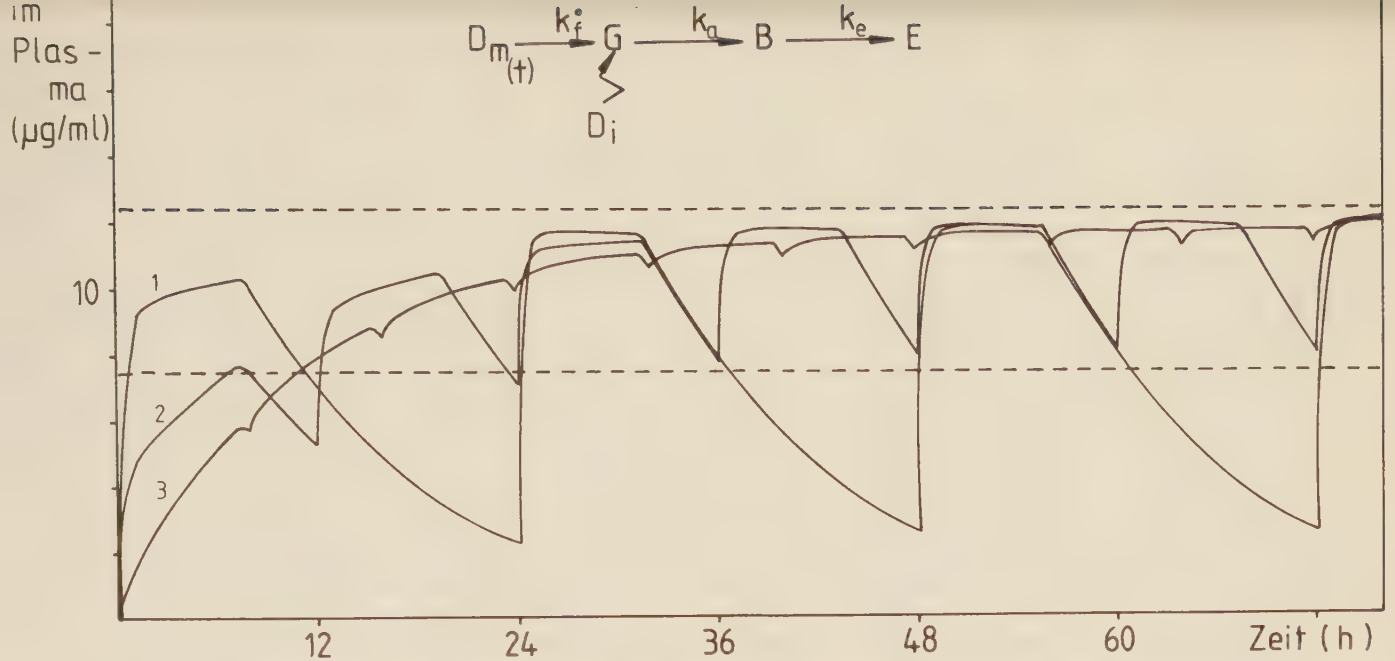


Abb. 9: Simulierung der Plasmaspiegel nach Verabreichung von Theophyllin bei konstant bleibender Erhaltungsdosis (D_m = 21[illegible] mg; k_f^o ~ 31 mg/h), aber unterschiedlichen Dosierungsintervallen und nach Gl. 55 berechneten Initialdosen

Kurve 1: D_i = 286,4 mg; τ = 24 h

Kurve 2: D_i = 133 mg; τ = 12 h

Kurve 3: D_i = 27,5 mg; τ = 8 h

Pharmakokinetische Parameter: siehe Abb. 1

Eine rechnerische, hinreichend genaue Abstimmung von D_i und D_m im Sinne eines Blutspiegel-Plateaus im steady-state ist also im Falle des Theophyllin für alle herkömmlichen Dosierungsintervalle gleichermaßen möglich.

1.4 Überlegungen zur Freisetzung nach erster Ordnung

Ergänzend soll dargestellt werden, wie die Parameter der Arzneiform im Falle einer Freisetzung nach erster Ordnung ermittelt werden können. Für geschwindigkeitsbestimmenden Freisetzungsschritt gilt folgendes vereinfachte Modell V:

$$D_{m(t)} \xrightarrow{k_f^1} B \xrightarrow{k_e} E \qquad \text{Mod. V}$$

mit k_f^1 = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante 1. Ordnung.

$$\frac{dD_{m(t)}}{dt} = - k_f^1 \cdot D_m \qquad \text{Gl. 36}$$

$$\frac{dB}{dt} = k_f^1 \cdot D_m - k_e \cdot B \qquad \text{Gl. 37}$$

$$\frac{dE}{dt} = k_e \cdot B \qquad \text{Gl. 38}$$

Die integrierten Ausdrücke lauten:

$$D_{m(t)} = D_m \cdot e^{-k_f^1 t} \qquad \text{Gl. 39}$$

$$B = \frac{D_m \cdot k_f^1}{k_f^1 - k_e} \left(e^{-k_e t} - e^{-k_f^1 t} \right) \qquad \text{Gl. 40}$$

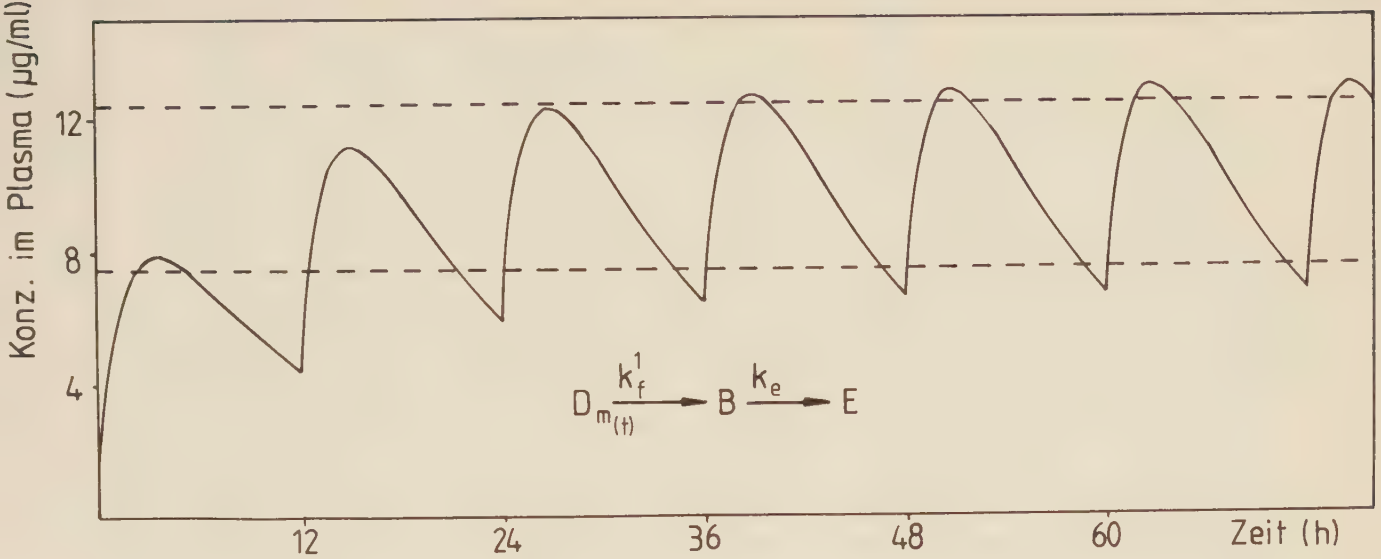


Abb. 10: Simulierung der kumulativen Plasmaspiegel nach Verabreichung von Theophyllin als Depotarzneiform mit Freisetzung nach erster Ordnung (k_f^1 = 0,66 h^{-1})

D_m = 320 mg

Pharmakokinetische Parameter: siehe Abb. 1

Für einen vorgegebenen Freisetzungszeitraum von t_v = 7 Stunden muß für die Freisetzungshalbwertszeit $t_{f\ 50\%}$ gelten, um vollständige Freisetzung und somit annähernd 100%ige relative Bioverfügbarkeit zu gewährleisten:

$$5 \cdot t_{f\ 50\%} \leq t_v \quad \text{bzw.} \quad t_{f\ 50\%} \leq 1{,}4\ \text{h, d.h.}\ k_f^1 \geq 0{,}50\ h^{-1}$$

Ist für τ = 12 h ein b_{max}^{∞} vorgegeben, läßt sich k_f^1 über b_{max}^1 entsprechend den Gleichungen 1 und 41 berechnen, falls $k_f^1 \gg k_e$ (Bedingungen ähnlich einer Injektion).
Für Theophyllin resultiert b_{max}^1 = 7,9 µg/ml für b_{max}^{∞} = 12 µg/ml.

Aus Gl. 41

$$b_{max}^1 = \frac{D_m}{V_f} \left(\frac{k_f^1}{k_e} \right)^{\frac{k_e}{k_e - k_f^1}} \qquad \text{Gl. 41}$$

errechnet sich k_f^1 = 0,66 h^{-1} für D_m = 320 mg.
Wie Abb. 10 zeigt, stimmen rechnerische (b_{max}^{∞} = 12 µg/ml) und graphische (b_{max}^{∞} = 12,8 µg/ml) Lösung nicht exakt überein, da im vorliegenden Fall die Voraussetzung für die Berechnung, nämlich ein im Verhältnis zu k_e sehr großes k_f^1, nicht zutrifft.
Für noch kleinere k_f^1 - Werte sind erhebliche Abweichungen zu erwarten; die für die Arzneiform erforderlichen Parameter sind in diesen Fällen durch graphische Lösung z.B. mittels Analogrechnersimulierung zu optimieren.

Diese Optimierung gilt der Abstimmung von D_m und k_f^1 mit dem Ziel, einerseits durch vollständige Freisetzung während der

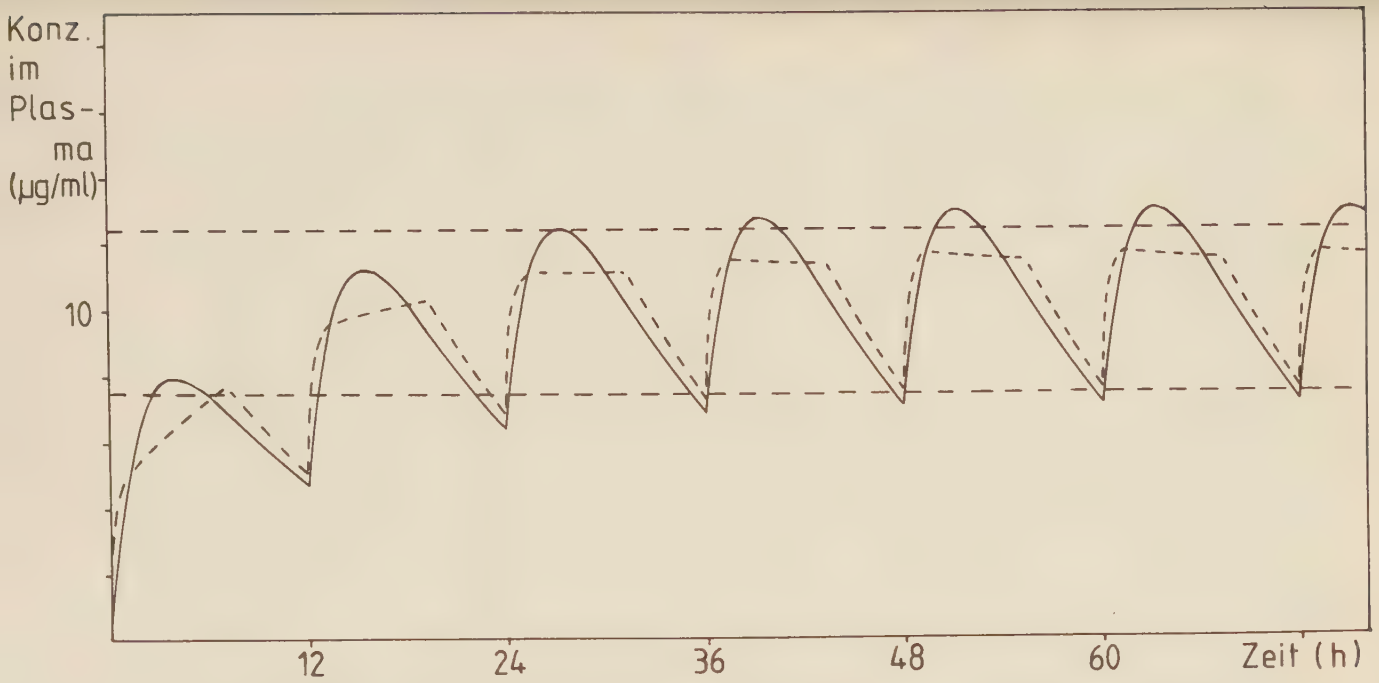


Abb. 11: Simulierung der kumulativen Plasmaspiegel nach Verabreichung von Theophyllin als Depotarzneiform mit Freisetzung nach nullter bzw. erster Ordnung

----- Nullte Ordnung; D_i = 133 mg; D_m = 217 mg; k_f^o = 31 mg/h

——— Erste Ordnung; D_m = 340 mg; k_f^1 = 0,5 h

Pharmakokinctische Parameter: siehe Abb. 1

gastrointestinalen Passagezeit die Voraussetzung für eine hohe Bioverfügbarkeit zu schaffen (d.h. $k_f^1 \geq 0{,}5\ h^{-1}$), andererseits die Blutspiegelfluktuationen durch entsprechende Dosierung möglichst in den therapeutischen Bereich zu verlegen und ihr Ausmaß zu minimieren.

In Abb. 11 ist der Blutspiegel nach Verabreichung einer Depotarzneiform mit D_m = 340 mg und k_f^1 = 0,50 h^{-1} dargestellt. Obwohl hierbei die bestmögliche Abstimmung von D_m und k_f^1 vorgenommen wurde, liegen die Blutspiegelmaxima und -minima nach Erreichen des steady-state etwas außerhalb des angenommenen therapeutischen Bereichs.

In der Literatur werden perorale Arzneiformen mit unterschiedlichen Freigaberaten durch Gegenüberstellung der HVD-Werte ("Half-Value-Duration" = Halbwertsdauer der halben maximalen Plasmakonzentration) aus den Blutspiegelverläufen verglichen (83). Dieses willkürlich gewählte Kriterium ist auf nicht-kumulative Applikation bezogen.

Für einen direkten Vergleich zweier Depotarzneiformen mit Freisetzung nach nullter bzw. erster Ordnung bezüglich der simulierten Steady-state-Blutspiegel dienen uns vergleichbare Kenngrößen:

1. Der Zeitraum ΔT, während dem der mittlere therapeutische Blutspiegel erreicht oder überschritten wird (b_{th} = 10 µg/ml).
2. Der Quotient $q = b_{max}^{\infty} / b_{min}^{\infty}$, der das Ausmaß der Blutspiegelfluktuation charakterisiert.

Wie aus Abb. 11 zu ersehen ist, ergibt sich im Falle der Depotarzneiformen mit Freisetzung nach:

0. Ordnung

(D_i = 133 mg; D_m = 217 mg; k_f^o = 31 mg/h) ΔT = 9,0 h

q = 1,52

1. Ordnung

(D_m = 340 mg [+]; k_f^1 = 0,5 h^{-1}) ΔT = 7,6 h

q = 1,82

Die Blutspiegelverläufe nach nullter Ordnung sind demnach als besser zu bewerten.

2. Dimensionierung der Pellets bzw. Mikrokapseln

Die Dosierung der Depotarzneiform ist festgelegt und die erforderliche Geschwindigkeitskonstante für eine Freisetzung nach nullter Ordnung berechnet. Ziel der technologischen Bemühungen ist nunmehr die Realisierung dieser Freigabekinetik.

Die Freisetzung nach nullter Ordnung aus einem kugelförmigen wirkstoffhaltigen Kern (= Pellet) mit Überzug definierter Porosität verläuft nach dem 1. Fick'schen Gesetz. Durch die

---

[+] Durch Zusatz einer Initialdosis kann die Depotarzneiform mit Freisetzung nach erster Ordnung nicht verbessert werden; ein Blutspiegelplateau ist hierbei unerreichbar, da kein konstanter Zufluß ins Fließgleichgewicht erfolgt (111).

Poren im Hüllmaterial kann Wasser ins Innere der Mikrokapsel eindringen und den Arzneistoff lösen. Solange eine gesättigte Lösung vorliegt und schnelle Resorption bzw. hinreichend großes Volumen an Freisetzungsmedium in vitro Sink-Bedingungen gewährleisten, herrscht ein konstanter Konzentrationsgradient; es resultiert eine Freisetzung mit konstant bleibender Geschwindigkeit.

Der Freisetzungsvorgang aus einer einzelnen Mikrokapsel wird folgendermaßen beschrieben:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{P_F \cdot F_P}{d} \cdot c_s \qquad \text{Gl. 42}$$

Nach Integration ergibt sich die konstante Freisetzungsgeschwindigkeit (Menge/Zeit):

$$\frac{m}{t} = \frac{P_F \cdot F_P \cdot c_s}{d} = k^o_{f_p} = \frac{M_p}{t_v} \qquad \text{Gl. 43}$$

(Integrationskonstante = 0, da m = 0 für t = 0)

$k^o_{f_p}$ = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante nullter Ordnung für eine Mikrokapsel

P_F = effektive Permeabilitätskonstante des Überzugs

d = Dicke des Überzugs

c_s = Sättigungskonzentration des Arzneistoffs

F_p = Oberfläche einer Mikrokapsel

M_p = Menge Arzneistoff pro Mikrokapsel

t_v = Freisetzungszeitraum

Die gesamte zu verabreichende Erhaltungsdosis D_m besteht aus n Mikrokapseln mit der jeweiligen Arzneistoffmenge M_P:

$$D_m = n \cdot M_P = n \cdot k^o_{f_p} \cdot t_v \quad \text{bzw.} \quad \text{Gl. 44}$$

$$k^o_f = n \cdot k^o_{f_p}$$

Für die Freisetzung von D_m gilt somit:

$$\frac{D_m}{t_v} = k^o_f = \frac{P_F \cdot n \cdot F_P \cdot c_s}{d} = \frac{P_F \cdot F_{ges} \cdot c_s}{d} \quad \text{Gl. 45}$$

D_m und t_v sind vorgegebene Größen. Die substanzspezifische Einflußgröße c_s ist bekannt.
Es verbleiben also drei technologische Variablen, deren Abstimmung zu der geforderten Freisetzungsgeschwindigkeit führt:

- die Permeabilitätskonstante P_F des Überzugs
- die Überzugsdicke d
- die Gesamtoberfläche der Mikrokapseln, F_{ges}, die für den Diffusionsvorgang zur Verfügung steht.

P_F soll in einem Bereich liegen, in dem Porenbildung und Porosität gut reproduzierbar sind. Als Richtwert dienen dazu Angaben aus einer Arbeit, in der die Zusammenhänge zwischen Hydrophilisatorkonzentration in isolierten Kunststoff-Membranen und deren Permeabilität abgeklärt wurden (120). Demzufolge liegt unseren Berechnungen
$P_F = 10 \cdot 10^{-4}$ cm^2/h zugrunde.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist der Überzugsdicke umgekehrt proportional. Diese soll in einem technologisch vernünftigen Bereich liegen. Für Schichtdicken < 10 µm ist beim Auftrag in der Wirbelschicht die Vollständigkeit des Überzugs und somit rein diffusionskontrollierte Freisetzung nicht gewährleistet. Überzüge über ca. 40 µm bedingen entsprechend langwierige Auftragungsprozeduren mit vermehrt auftretenden Komplikationsmöglichkeiten (Verkleben von Sprüheinrichtung und Partikeln, höhere mechanische Beanspruchung) und machen das Verfahren unökonomisch. Daher wird eine mittlere Schichtdicke von 30 µm angestrebt.

Hiermit bleibt F_P als Variable, die mit k_f^o in linearem Zusammenhang steht. Diese Fläche wird gemäß

$$F_P = 4 \pi r^2$$

durch den Pelletradius r bestimmt, d.h. die Freisetzungsgeschwindigkeit hängt von der geometrischen Dimensionierung der Pellets ab. Setzt man ergänzend voraus, daß die Pellets kompakt sind und zu 100% aus Arzneistoff bestehen, also die Pelletscheindichte ρ_s der Dichte des Arzneistoffs entspricht, läßt sich r folgendermaßen berechnen (V_P = Volumen eines Pellets):

$$n = \frac{D_m}{M_P} = \frac{D_m}{V_P \cdot \rho_s} = \frac{3 \cdot D_m}{4\pi r^3 \cdot \rho_s} \qquad \text{Gl. 46}$$

$$n = \frac{F_{ges}}{F_P} = \frac{F_{ges}}{4\pi r^2} \qquad \text{Gl. 47}$$

Gl. 46 = Gl. 47 :

$$r = \frac{3 \cdot D_m}{\rho_s \cdot F_{ges}} \qquad \text{Gl. 48}$$

Löst man Gl. 45 nach F_{ges} auf und setzt in Gl. 48 ein, ergibt sich

$$r = \frac{3 \cdot D_m \cdot P_F \cdot c_s}{\rho_s \cdot k_f^o \cdot d} \qquad \text{Gl. 49}$$

Unter den gegebenen Voraussetzungen resultiert ein Pelletradius von 0,55 mm, um ein k_f^o von 31 mg/h zu gewährleisten.

Aufgrund der umgekehrten Proportionalität von d und r muß infolgedessen bei Modifizierung der Überzugsdicken der Pelletradius im gleichen Zahlenverhältnis, jedoch im umgekehrten Sinn verändert werden, um die Freisetzungsquote beizubehalten.

Tab. 2 zeigt Beispiele für die zahlenmäßigen Änderungen. Ist dagegen der Pelletradius nicht variabel, sondern durch das Herstellungsverfahren festgelegt +), kann durch Auflösen von Gl. 49 nach d die für k_f^o erforderliche Überzugsdicke berechnet werden (Tab. 3):

$$d = \frac{3 \cdot D_m \cdot P_F \cdot c_s}{\rho_s \cdot k_f^o \cdot r} \qquad \text{Gl. 50}$$

Augenfällig ist die Veränderung von n für Änderungen von r oder d. Sie erfolgt in der dritten Potenz, wie aus Gl. 46 hervorgeht. Ein maximal möglicher Radius r_{max} läge vor, wenn die Arzneiform aus einem einzigen Pellet bestehen würde.

+) z.B. bei Marumerizer-Verfahren: Lochscheibeneinsatz der Strangpresse definiert den Durchmesser der entstehenden Pellets

Dann errechnet sich für n = 1 nach Gl. 46 ein r_{max} von 3,3 mm, und die zugehörige Schichtdicke müßte 4,96 µm betragen.

Tab. 2 : Berechnete Pelletradien bei vorgewählter Überzugsdicke für Theophyllin-Pellets
$P_F = 10.10^{-4} cm^2/h$; c_s = 1,122 g/100 ml; ρ_s = 1,44 g/cm³
D_m = 217 mg; t_v = 7 h; k_f^o = 31 mg/h

d (µm)	F_{ges} (mm^2)	F_P (mm^2)	n	M_P (mg)	r (mm)
10	275,67	33,80	8,16	26,61	1,64
15	414,75	14,93	27,78	7,81	1,09
20	551,35	8,45	65,25	3,33	0,82
25	695,61	5,31	131,00	1,66	0,65
→ 30	821,68	3,80	216,23	1,00	0,55
35	963,30	2,78	346,51	0,63	0,47
40	1101,39	2,11	521,98	0,42	0,41
45	1256,87	1,63	771,08	0,28	0,36
50	1371,47	1,37	1001,08	0,22	0,33

Tab. 3: Erforderliche Überzugsdicken bei vorgegebenen Pelletradien von Theophyllin-Pellets

r (mm)	M_P (mg)	n	F_P (mm^2)	F_{ges} (mm^2)	d (µm)
0,2	0,05	4496,96	0,50	2158,54	81,81
0,5	0,75	287,81	3,14	903,71	32,73
0,7	2,07	104,89	6,16	646,09	23,38
1,0	6,03	35,98	12,57	452,21	16,36
2,0	48,25	4,50	50,27	226,06	8,18
3,0	162,86	1,33	113,10	150,70	5,45
3,3	217,00	1,00	136,85	136,85	4,96

C Ergebnisse der Untersuchungen

I. Physikalisch-chemische Eigenschaften von Theophyllin und einigen Derivaten

Für die Entwicklung von Depotarzneiformen nach dem Mikrokapselprinzip ist die Kenntnis einer Reihe physikalisch-chemischer Eigenschaften des Arzneistoffs Theophyllin, insbesondere Lösungs- und Verteilungsverhalten, notwendig. Zu Vergleichszwecken werden die Theophyllin-Derivate Diprophyllin, Etofyllin und Proxyphyllin zu einigen Untersuchungen mit herangezogen (Tab. 4).

1. Löslichkeits-pH-Profil

Sowohl beim amphoteren Theophyllin als auch bei den extrem schwachen Basen Diprophyllin, Etofyllin und Proxyphyllin sind die Sättigungslöslichkeiten abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration. Am Beispiel Theophyllin (= HA) ergeben sich folgende Zusammenhänge (K_{s1} für $pH < pH_i$; K_{s2} für $pH > pH_i$; $[HA]_s = c_{so}$ = Basallöslichkeit am isoelektrischen Punkt pH_i) (16):

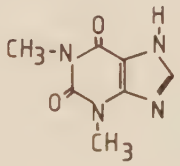
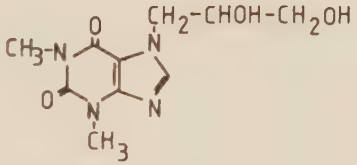
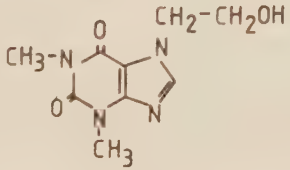
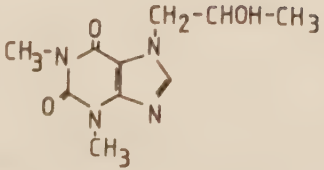
1) $$c_s^{pH} = c_{so} + [A^-] = c_{so} + \frac{K_{s2} \cdot c_{so}}{[H_3O^+]} \quad \text{für } pH > pH_i \qquad \text{Gl. 51}$$

$$c_s^{pH} = c_{so} \left(1 + 10^{pH - pK_{s2}} \right) \qquad \text{Gl. 52}$$

2) $$c_s^{pH} = c_{so} + [HAH^+] = c_{so} + \frac{[H_3O^+] \cdot c_{so}}{K_{s1}} \quad \text{für } pH < pH_i$$

Gl. 53

Tab. 4: Eingesetzte Arzneistoffe

Bezeichnung (Freiname)	Struktur	Molekulargewicht	Schmelzpunkt °C;(Gallenkamp-App.)
Theophyllin		180,17	270 - 273
Diprophyllin		254,23	160 - 164
Etofyllin		224,22	160 - 163
Proxyphyllin		238,24	133 - 136

Hersteller: Knoll, Ludwigshafen

$$c_s^{pH} = c_{so} \left(1 + 10^{pK_{s1} - pH} \right) \qquad \text{Gl. 54}$$

Die Gleichungen 52 und 54 beschreiben das Löslichkeitsverhalten in Abhängigkeit vom pH in Form eines glockenförmigen Profils mit dessen Minimum am isoelektrischen Punkt. Das vollständige Löslichkeits-pH-Profil von Theophyllin setzt sich jedoch aus insgesamt drei unabhängigen Löslichkeitskurven zusammen. Während die Glockenkurve von der Sättigungskonzentration der undissoziierten Verbindung (c_{so}) bestimmt wird, beschreiben die Sättigungslöslichkeiten der jeweiligen Ionen (c_{sAnion}, $c_{sKation}$) zwei zueinander spiegelbildlich verlaufende Kurvenäste, von denen jeder dem entsprechenden Teil der Glockenkurve gegenläufig ist. Analog zu Gl. 51 - 54 lauten ihre Gleichungen (16, 57, 76):

$$c_s^{pH} = c_{sAnion} + [HA] = c_{sAnion} + \frac{[H_3O^+] \cdot c_{sAnion}}{K_{s2}} \qquad \text{Gl. 55}$$

$$c_s^{pH} = c_{sAnion} \left(1 + 10^{pK_{s2} - pH} \right) \qquad \text{Gl. 56}$$

bzw.

$$c_s^{pH} = c_{sKation} + [HA] = c_{sKation} + \frac{K_{s1} \cdot c_{sKation}}{[H_3O^+]} \qquad \text{Gl. 57}$$

$$c_s^{pH} = c_{sKation} \left(1 + 10^{pH - pK_{s1}} \right) \qquad \text{Gl. 58}$$

Die gegenläufigen Kurven (Gl. 52 und 56 bzw. Gl. 54 und 58) schneiden sich in zwei Punkten, den pH-Werten maximaler Lös-

lichkeit (pH_{max}) im Sauren bzw. Alkalischen.

Die Löslichkeiten der untersuchten Xanthin-Derivate im sauren Medium werden jedoch ausschließlich durch Gl. 54 beschrieben, da aufgrund ihrer extrem schwachen Basizität die Sättigungskonzentration des Kations innerhalb der pH-Skala nicht erreicht wird.
Für Theophyllin existiert ein pH_{max} im Alkalischen, so daß Gl. 52 für $c_s^{pH < pH_{max}}$ und Gl. 55 für $c_s^{pH > pH_{max}}$ gilt. Der Schnittpunkt beider Gleichungen stellt pH_{max} dar.

Zur lückenlosen Darstellung der Löslichkeits-pH-Profile werden neben der Basallöslichkeit und der Sättigungslöslichkeit des Theophyllinates auch die Dissoziationskonstanten benötigt, deren Bestimmung sowohl aus den experimentellen Sättigungslöslichkeiten als auch potentiographisch erfolgt (siehe 2.). Diese Werte differieren geringfügig in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode; für die Berechnung der Kurvenverläufe werden die aus den Lösungsdaten ermittelten pK_s-Werte herangezogen, da sie für Theophyllin als der Substanz mit der vergleichsweise niedrigsten Löslichkeit die genaueren Werte darstellen (vgl. 2.1).

Die experimentell bestimmten Sättigungslöslichkeiten bei 37°C sind in Abb. 12 und 13 in Abhängigkeit vom pH-Wert eingezeichnet. Die Meßwerte für Theophyllin befinden sich zusätzlich in Tab. 27 (Experim. Teil).

Bei Betrachtung der Löslichkeitswerte des Theophyllins (Abb. 12) fällt auf, daß im Widerspruch zu Gl. 56 im Bereich

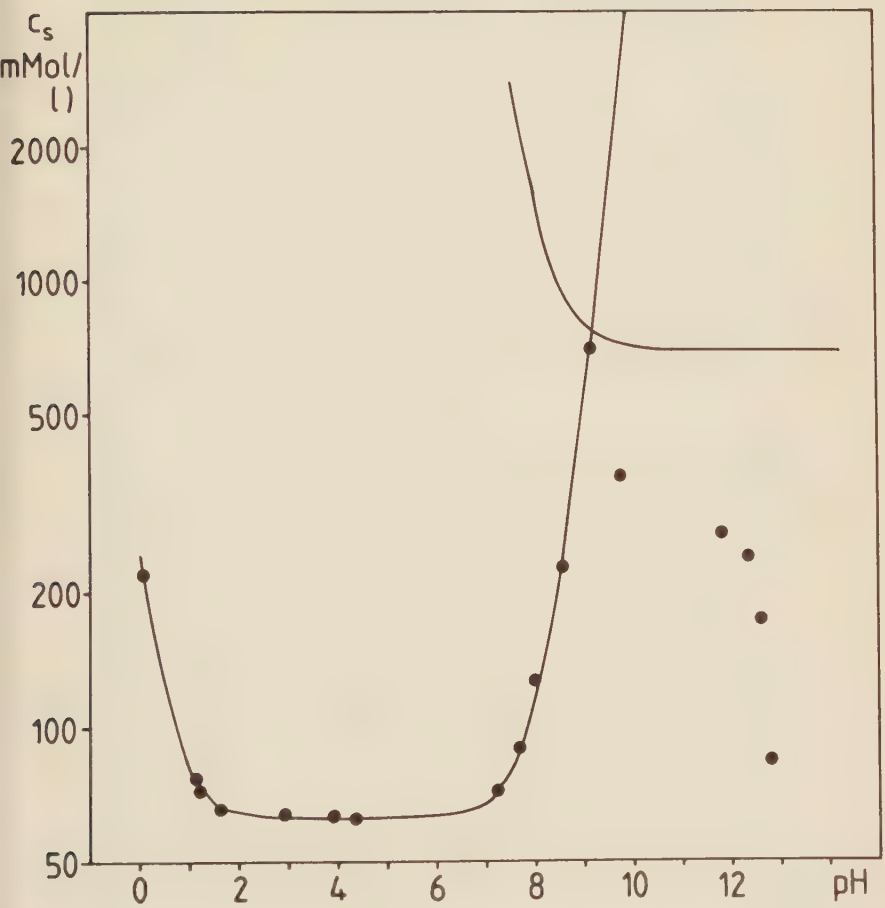


Abb. 12 : Sättigungskonzentrationen von Theophyllin in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (37 ± 1°C)

——— errechnete Werte • experimentelle Werte

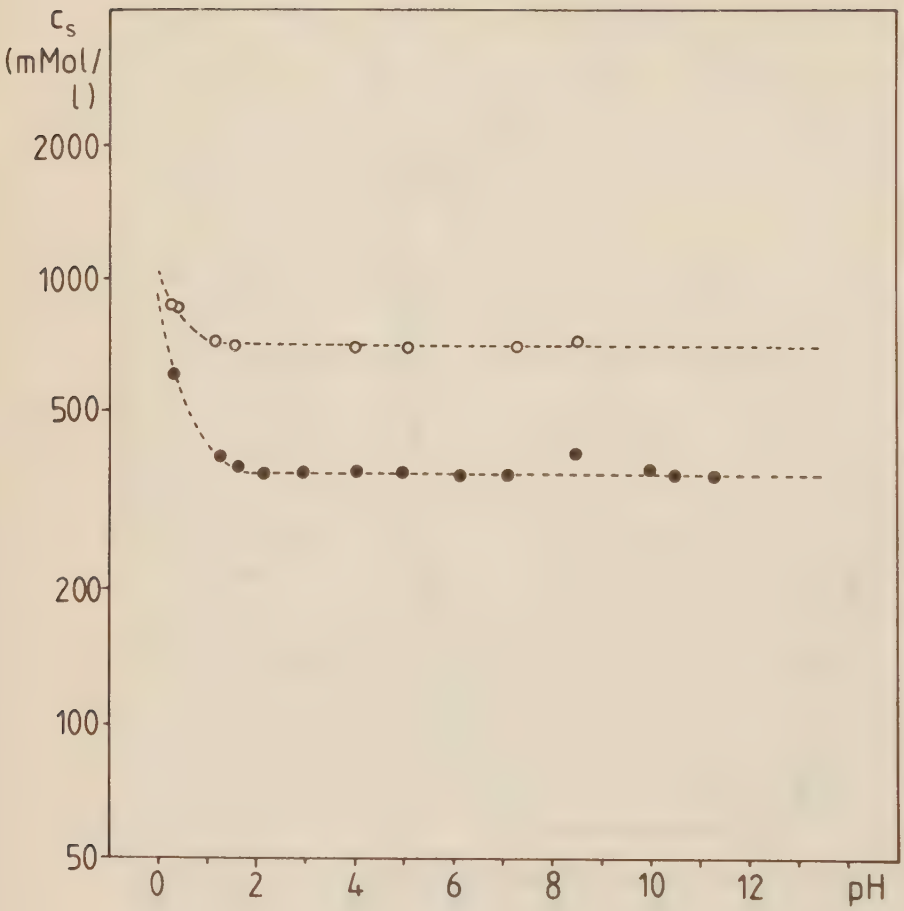


Abb. 13: Sättigungskonzentrationen von Diprophyllin und Etofyllin in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration (37 ± 1°C)

----- errechnete Werte

o experimentelle Werte, Diprophyllin

• experimentelle Werte, Etofyllin

von pH > pH_{max} kein Plateau erreicht wird, vielmehr die Löslichkeit bei zunehmender Alkalität des Lösungsmittels stark rückläufig ist und bei pH 12,8 kaum über der Basallöslichkeit der undissoziierten Form liegt.

Zunächst wird daher untersucht, ob im stark alkalischen Medium (pH 12,9) eine Zersetzung von Theophyllin unter Ringaufspaltung und Erniedrigung der molaren Extinktion auftritt, da die Konzentrationen spektralfotometrisch bestimmt werden. Stabilitätsuntersuchungen bei 37°C über einen Zeitraum von 72 Stunden ergeben dabei jedoch keinerlei Veränderung des Spektrums (Experim. Teil).

Die Abnahme der Löslichkeit kann aber durch die Erhöhung der Gegenionenkonzentration zum Theophyllination im Lösungsmittel bedingt sein (88). Für stärker alkalische Lösungen müssen erhebliche Mengen an Natronlauge zugesetzt werden.

Bei steigendem Überschuß an Na^+-Ionen wird das Löslichkeitsprodukt des in diesem pH-Bereich ausschließlich vorliegenden Na-Theophyllinates immer früher überschritten, die Löslichkeit nimmt dadurch stark ab.

Eine genaue experimentelle Bestimmung der Sättigungslöslichkeit des Anions, die für pH-Werte > pH_{max} prinzipiell möglich wäre, läßt sich hier somit nicht durchführen. Für die Berechnung des theoretischen Plateaus und des gesamten Löslichkeits-pH-Profils wird deshalb die höchste experimentell bestimmbare Sättigungskonzentration des Theophyllinates (c_s^{pH} = 700 mMol/Liter bei pH 9,15) als c_{sAnion} angenommen. Die Löslichkeit

des Anions beträgt bei diesem pH das mehr als 11-fache der Basallöslichkeit.

In Abb. 12 sind die experimentellen Befunde dem theoretischen Verlauf des Löslichkeits-pH-Profils gegenübergestellt. Die Übereinstimmung ist gut im von der Basallöslichkeit bestimmten Kurventeil.

Tab. 5: Experimentelle Basallöslichkeiten
(37°C, I = 0,1)

Theophyllin:	0,0623 Mol/l	1,12 g/100 ml
Diprophyllin:	0,6954 Mol/l	17,68 g/100 ml
Etofyllin :	0,3630 Mol/l	8,14 g/100 ml
Proxyphyllin:	-	> 50 g/100 ml +)

+) Sättigung wird nicht erreicht

Tab. 5 enthält die experimentell ermittelten Basallöslichkeiten aller untersuchten Substanzen. Durch geeignete Substitution des Wasserstoffs der N-H-aciden Gruppe läßt sich eine enorme Erhöhung der Basallöslichkeiten gegenüber Theophyllin erzielen. Diese Verbesserung der Löslichkeit steht jedoch nicht in unmittelbarem Einklang mit der Hydrophilie der Substituenten. Wie ein Vergleich zwischen Diprophyllin und Proxyphyllin bezüglich ihrer Löslichkeit zeigt, hat hier die Gitterenergie entscheidenden Einfluß (38, 72, 136), ersichtlich am niedrigeren Schmelzpunkt von Proxyphyllin gegenüber Diprophyllin.

Von den untersuchten Xanthin-Derivaten ist Proxyphyllin wegen

seiner hohen Sättigungslöslichkeit für die Herstellung von Diffusionspellets mit Freisetzung nach nullter Ordnung nicht geeignet. Eine gesättigte Lösung im Inneren der Mikrokapsel über einen Zeitraum von mehreren Stunden zur Aufrechterhaltung einer konstanten Freisetzung kann nicht gewährleistet werden. Bei Theophyllin, Diprophyllin und Etofyllin dagegen sollten bei der Realisierung des Diffusionsprinzips keine Schwierigkeiten auftreten.

2. Bestimmung der pK_s-Werte

2.1 aus Löslichkeits-pH-Profil

Nach experimenteller Bestimmung von c_{so} und den pH-abhängigen Sättigungslöslichkeiten lassen sich aus der graphischen Darstellung (Abb. 12) die pK_s-Werte bestimmen, da die Kurvenäste der Glockenkurve eine Exponentialfunktion beschreiben und durch die logarithmische Skalierung der Ordinate linearisierbar sind (16). Nach Gl. 52 und 54 gilt dann:

$$pH = pK_{s1} \quad \text{und} \quad pH = pK_{s2} \text{ , wenn } c_s^{pH} = 2\, c_{so} \text{ .}$$

Ein günstigeres Verfahren (58, 76) sieht die Darstellung der Gl. 52 und 54 als Geraden durch Umformung und Logarithmierung vor:

$$\log \left(\frac{c_s^{pH}}{c_{so}} - 1 \right) = pH - pK_{s2} \qquad \text{Gl. 59}$$

$$\log \left(\frac{c_s^{pH}}{c_{so}} - 1 \right) = -pH + pK_{s1} \qquad \text{Gl. 60}$$

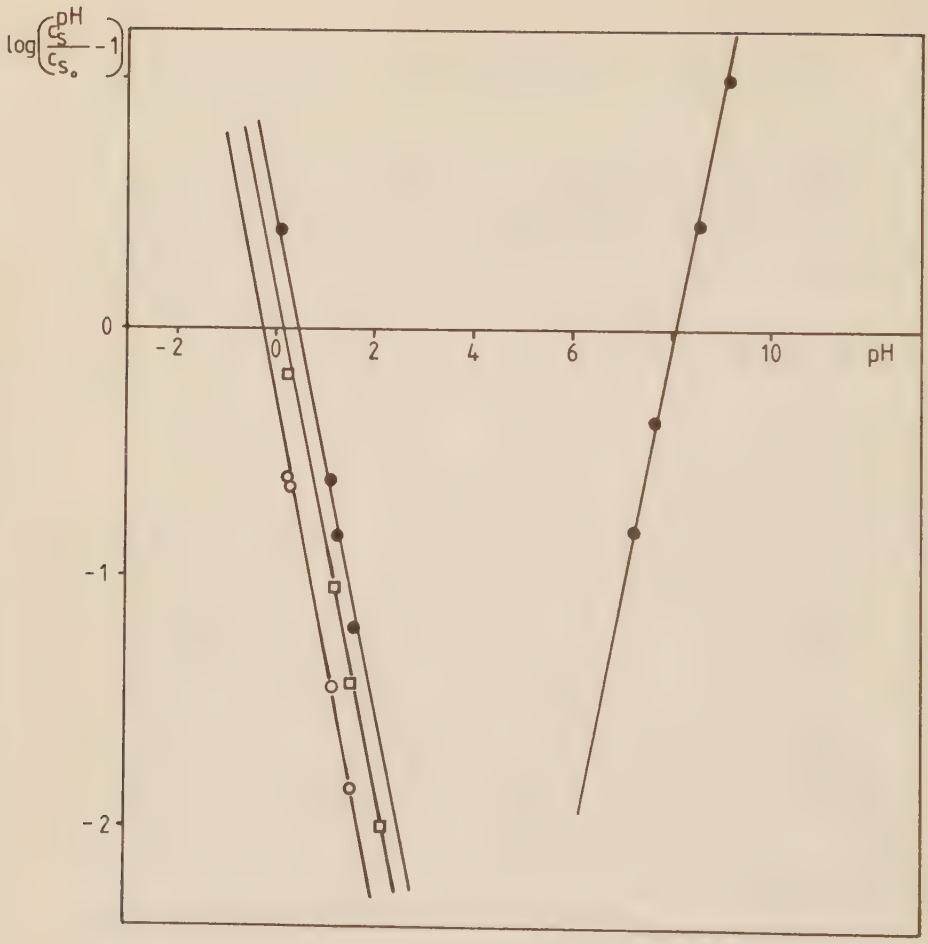


Abb. 14: Ermittlung der pK_s-Werte von Theophyllin, Diprophyllin und Etofyllin über die Sättigungskonzentrationen in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration ($37^{\circ}C$; I = 0,1)

- ● Theophyllin
- ○ Diprophyllin
- □ Etofyllin

Auftragung von $\log \left(\frac{c_s^{pH}}{c_{so}} - 1 \right)$ gegen den pH ergibt Geraden mit den Steigungen +1 bzw. -1. Die Schnittpunkte mit der Abszisse entsprechen den pK_s-Werten.

Für Theophyllin werden je vier experimentelle Sättigungslöslichkeiten aus den pH-Bereichen 0,11 - 1,62 sowie 7,25 - 9,15 herangezogen, weil hierbei die Quotienten c_s^{pH}/c_{so} deutlich größer 1 sind. Nimmt man Werte näher am isoelektrischen Punkt, äußern sich bereits geringe experimentelle Fehler durch die Art der Auftragung in Form von überproportionalen Abweichungen vom Geradenverlauf.

Diprophyllin und Etofyllin weisen durch die Substitution am N keine saure Funktion auf. Das Löslichkeits-pH-Profil wird ausschließlich durch Gl. 53 beschrieben, und die pK_s-Werte sind nach Gl. 60 zu ermitteln. Auch hier werden je vier experimentelle Sättigungslöslichkeiten im stark sauren Bereich graphisch ausgewertet (Abb. 14). Eine Bestimmung des pK_s-Wertes von Proxyphyllin ist nach dieser Methode nicht möglich. Bereits die Basallöslichkeit bei 37°C ist so groß, daß keine Sättigung erreicht werden kann.

2.2 aus potentiographischer Titration

In Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode sind in der Literatur unterschiedliche pK_s-Werte für die vorliegenden Xanthin-Derivate aufgeführt (18, 96, 102, 105). Ihre extrem schwache Basizität erschwert die experimentelle Bestimmung und erhöht die Meßfehler (z.B. Elektrodenfehler bei pH-Messung im stark Sauren). Zudem kann der pK_s von Proxyphyllin nicht über die Löslichkeiten

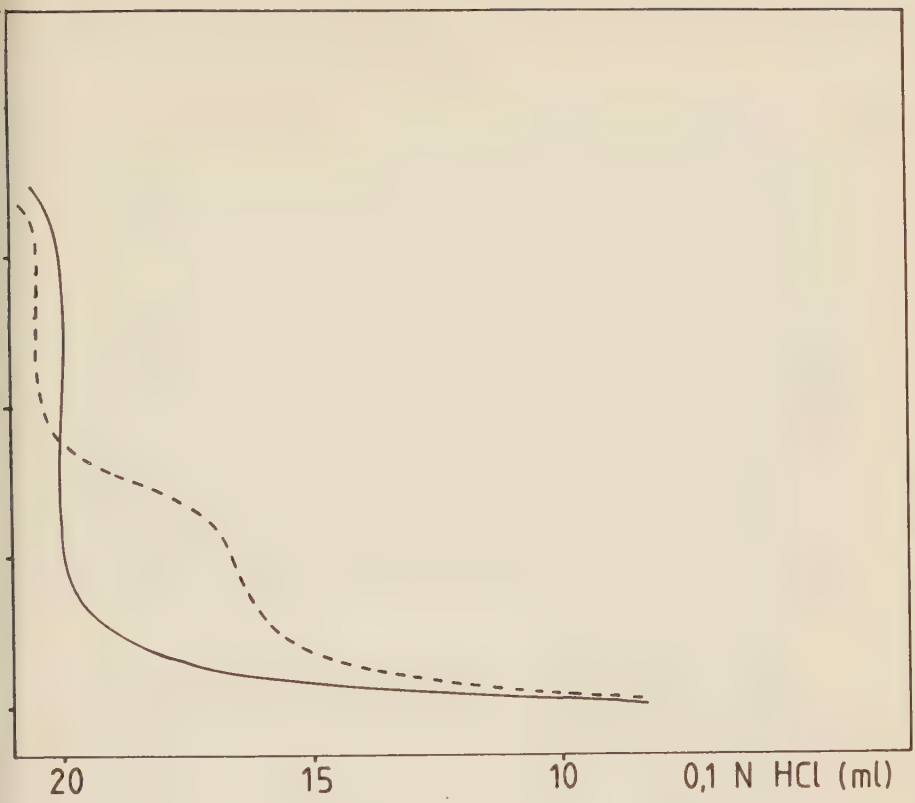
ermittelt werden.

Deshalb erfolgt eine potentiographische Bestimmung (37°C) nach Parke-Davis (67, 70, 100). Aus registrierten Titrationskurven einerseits von bemessener Substanzmenge in vorgelegter Säure, andererseits der Vorlage allein, wird die Differenztitrationskurve soweit als möglich erstellt. Ihr weiterer Verlauf über den Wendepunkt ($=pK_S$) bis zur vollständigen Umsetzung kann mit einer Schablone in pH-Bereiche extrapoliert werden, in denen eine exakte pH-Messung unmöglich ist. Diese Schablone ist hergeleitet aus der graphischen Darstellung der Henderson-Hasselbalch-Beziehung in der entsprechenden Skalierung (ml Verbrauch gegen pH-Wert) (Abb. 15).

Tab. 6: Experimentelle pK_S-Werte (37°C)

	aus c_S-pH-Profil	nach Parke-Davis
Theophyllin	0,46	0,10
	8,10	8,32
Diprophyllin	-0,30	-0,30
Etofyllin	0,18	0,28
Proxyphyllin	-	0,38

In Tab. 6 sind die nach den unterschiedlichen Methoden ermittelten pK_S-Werte einander gegenübergestellt. Eine methodenbedingte Abweichung beider pK_S-Werte von Theophyllin nach Parke-Davis kann mit seiner niedrigen Sättigungslöslichkeit erklärt werden. Die Unterschiede zwischen den Titrationskurven von substanzhaltigem Titranten und dem Titranten selber sind hier weniger deutlich als bei den Derivaten, da im Vergleich



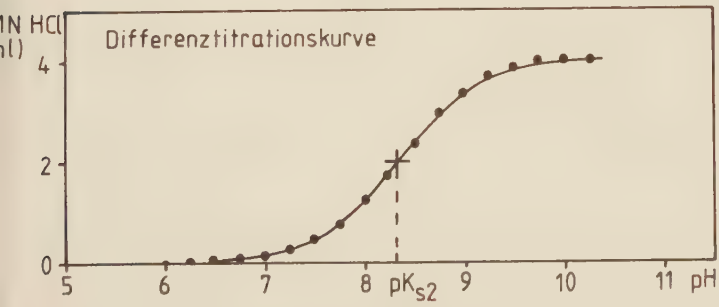


Abb. 15: Bestimmung von pK_{s2} für Theophyllin durch potentiographische Titration nach Parke-Davis (37°C)

——— Titrationskurve für 0,1 N NaOH als Vorlage

----- Titrationskurve für 0,02 M Theophyllin in 0,1 N NaOH

zu diesen nur geringe Substanzkonzentrationen vorgelegt werden können.

Entsprechend größer sind die Auswertungsfehler bei der Differenzbildung, so daß für Theophyllin die pK_s-Werte aus dem Löslichkeits-pH-Profil als korrekter zu betrachten sind (58).

Da gleichbleibende Sättigungslöslichkeit während der Magen-Dünndarmpassage sowohl für konstantbleibende Freisetzungsgeschwindigkeit als auch für gleichmäßige Resorption (nichtionische Diffusion) von entscheidender Bedeutung ist, sind die untersuchten Xanthin-Derivate diesbezüglich als gleichermaßen geeignet zu bewerten. Die Substanzen liegen im gesamten pH-Bereich der gastrointestinalen Passage weitgehend undissoziiert vor.

Am Beispiel des Theophyllins kann gezeigt werden, daß für einen weiten physiologischen pH-Bereich die Änderung der Sättigungslöslichkeit nur geringfügig ist:

pH 1,2 : c_s^{pH} = 0,0736 Mol/l; Erhöhung gegenüber c_{so} um Faktor 1,18

pH 2,0 : c_s^{pH} = 0,0641 Mol/l; Faktor 1,03

pH 4,5 : c_{so} = 0,0623 Mol/l;

pH 6,0 : c_s^{pH} = 0,0628 Mol/l; Faktor 1,01

pH 7,4 : c_s^{pH} = 0,0747 Mol/l; Faktor 1,20

3. Diffusionsverhalten in wäßriger Lösung

Unterschiedliche Molekülgrößen der eingesetzten Arzneistoffe und ggf. Assoziation zu Molekülaggregaten bedingen unterschiedliches Diffusionsverhalten in wäßriger Lösung (81, 109).

Das bedeutet mehr oder weniger stark ausgeprägte Unterschiede bei den Diffusionskoeffizienten in Wasser bzw. beim Durchtritt durch wassergefüllte Poren.

Neben der Sättigungskonzentration ist somit der Diffusionskoeffizient ein weiterer substanzspezifischer Parameter der Freisetzung. Kenntnis der Diffusionseigenschaften ermöglicht den Vergleich der Permeabilitätskonstanten bei Diffusion von chemisch ähnlichen Arzneistoffen (Theophyllin und -derivate).

Nach einer von J. Büchi und X. Perlia (15) vereinfachten Modifizierung der klassischen Diffusionsmethode werden die relativen Diffusionswerte D_{rel} (= Quotient aus diffundierter und vorgelegter Arzneistoffmenge nach 48stündiger Diffusionszeit) bestimmt. Auftragung der relativen Diffusionswerte gegen die reziproke Wurzel des Molekulargewichtes zeigt einen linearen Zusammenhang (Abb. 16), dem in Anlehnung an Thovert (138) Gl.61 zugrundeliegt:

$$D_{rel} \sim MG^{-1/2} \qquad \text{Gl. 61}$$

Tab. 7: Freie Diffusion von Xanthin-Derivaten
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus je 5 Versuchen; Versuchstemperatur: 22 ± 2°C; Puffer pH 4,4; eingesetzte Mengen: $2{,}5 \cdot 10^{-2}$ Mol/l; Diffusionszeit 48 Std.

	Diffundierte Menge mMol / 48 h	D_{rel}
Theophyllin	1,323	5,29 ± 0,37
Diprophyllin	1,005	4,02 ± 0,29
Etofyllin	1,090	4,36 ± 0,19
Proxyphyllin	1,100	4,40 ± 0,33

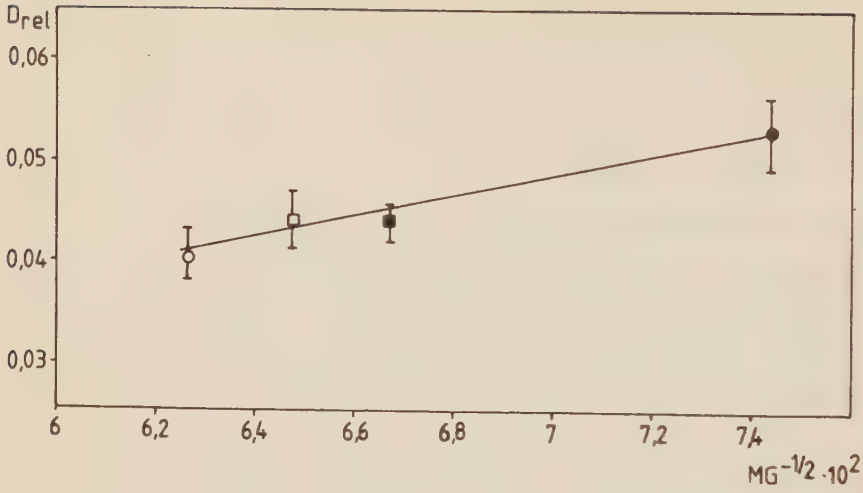


Abb. 16: Relative Diffusionswerte von Xanthinderivaten in wäßriger Lösung in Abhängigkeit von den reziproken Werten der Wurzeln aus den Molekulargewichten ($22 \pm 2^{\circ}C$)
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus je 5 Versuchen

- ● Theophyllin
- ○ Diprophyllin
- ■ Etofyllin
- □ Proxyphyllin

Aus der Literatur ist das Selbstassoziationsvermögen von Xanthinderivaten in wäßriger Lösung (39, 54, 98, 136) bzw. in verschiedenen organischen Lösungsmitteln bekannt (38, 39, 136). Durch Vergleich der von uns ermittelten relativen Diffusionswerte (Tab. 7) mit Literaturdaten (89, 120) von Substanzen ähnlichen

Molekulargewichtes sollte eine qualitative Aussage zur Assoziatbildung möglich sein, soweit die Diffusionsversuche übereinstimmend in der Apparatur nach Mørch (90) durchgeführt worden sind.

Hierbei deuten sich Parallelen zum Diffusionsverhalten von assoziierten Lokalanästhetika (15, 29, 89) an bzw. merklich verlangsamte Diffusion gegenüber monomer vorliegenden Substanzen (120). Eine quantifizierende Aussage kann jedoch nicht gemacht werden, da nur wenige Literaturdaten vorliegen, die zum Teil deutliche Streuungen aufweisen.

4. Untersuchungen zur Verteilung der eingesetzten Xanthin-Derivate

Die Anwendung des 1. Fick'schen Gesetzes auf den Durchtritt von Substanzen durch wassergefüllte Poren einer Gerüstmembran ist streng genommen nur möglich unter der Voraussetzung, daß keine Verteilung zwischen Membranmaterial und wäßriger Phase eintritt (Abwesenheit eines parallelen Weges zur Porendiffusion). Um zunächst einen Überblick über die unterschiedliche Lipophilie der eingesetzten Stoffe zu erhalten, erfolgt Ermittlung der Verteilungskoeffizienten (VK) im System Octanol/Wasser.

Die Bestimmung führt zu folgenden Ergebnissen (22 $\pm$ 1°C; Octanol wassergesättigt; Puffer pH 4,4 octanolgesättigt; Mittelwerte mit Standardabweichungen, n = 4):

Theophyllin	0,883 $\pm$ 0,051
Proxyphyllin	0,636 $\pm$ 0,008
Etofyllin	0,297 $\pm$ 0,013
Diprophyllin	0,092 $\pm$ 0,027

Die Abnahme der VK-Werte steht in Einklang mit der Zunahme der Hydrophilie der Seitenketten. Danach ist Theophyllin die lipophilste, Diprophyllin die hydrophilste der untersuchten Substanzen.

Um Hinweise auf das Ausmaß des Assoziationsvermögens der Xanthin-Derivate zu erhalten, kamen jeweils unterschiedliche Ausgangskonzentrationen zwischen 3 und 15 · 10^{-5} Mol/l zum Einsatz. Eine signifikante Veränderung der Verteilungskoeffizienten läßt sich für diesen Konzentrationsbereich jedoch nicht feststellen.

Untersuchungen an Theophyllin von Guttman und Higuchi (38) sowie Kirschbaum (54) weisen auf eine konzentrationsabhängige Selbstassoziation sowohl in wäßriger als auch in organischer Lösung hin; ihr Ausmaß und ihre Bildungskonstante werden für beide Phasen als etwa gleich groß angegeben (39). Das würde die Tatsache erklären, daß keine signifikante Veränderung des VK bei verschiedenen Ausgangskonzentrationen auftritt (38, 39).

Für den speziellen Fall des Membrandurchtritts durch unporöse Ethylcellulosemembranen kann für keine der eingesetzten Substanzen eine Verteilung in das Membranmaterial nachgewiesen werden und braucht somit bei dem angestrebten Diffusionsprinzip nicht berücksichtigt zu werden.

5. Lösungsgeschwindigkeit von Theophyllin und Theophyllin-Monohydrat

Theophyllin kann neben der wasserfreien Form auch als Monohydrat vorliegen. Das Monohydrat entsteht durch Umkristallisieren aus

Wasser und läßt sich durch mehrstündiges Trocknen bei 105°C vollständig in Theophyllin überführen (18).

Für diese Pseudopolymorphen wird unterschiedliches Auflösungsverhalten beschrieben (122, 140).

Durch Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeiten am isoelektrischen Punkt (Puffer pH 4,4 ; 37°C) wird untersucht, welche Modifikation zur Herstellung der arzneistoffhaltigen, mit Lack zu überziehenden Kerne (= Pellets) geeigneter erscheint. Hohe Auflösungsgeschwindigkeit dient dem schnellen Erreichen der Sättigung im Inneren der Mikrokapsel als Voraussetzung für konstantbleibende Freisetzungsgeschwindigkeit.

Nach dem Noyes-Whitney-Gesetz in der Form von Nernst und Brunner (68) gilt für die Auflösungsgeschwindigkeit unter Bezug auf das 1. Fick'sche Gesetz:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D \cdot F}{l} (c_s - c) \qquad \text{Gl. 62}$$

D = Diffusionskoeffizient

F = benetzte Partikeloberfläche

l = Dicke der adhärierenden Schicht

Da bei der Auflösung von Theophyllin eine höhere Hydratationsenergie als beim Monohydrat frei wird, ist mit einer entsprechend höheren Sättigungslöslichkeit der wasserfreien Form zu rechnen, die gemäß Gl. 62 wiederum eine schnellere Auflösung bedingt.
Die Auflösungskurven sind in Abb. 17 dargestellt.
Im Widerspruch zu thermodynamischen Parametern und zu Resul-

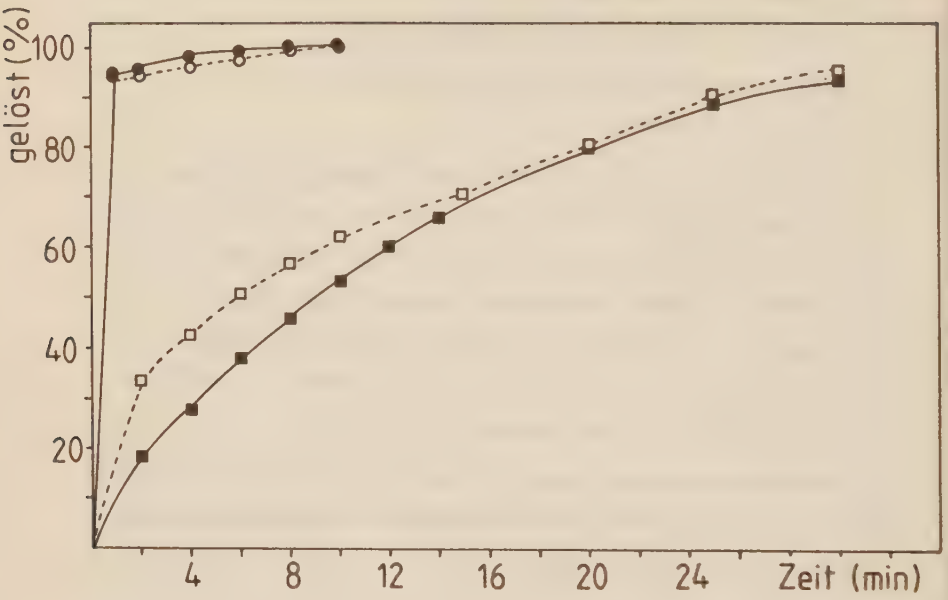


Abb. 17: Lösungsgeschwindigkeit von Theophyllin und Theophyllin-Monohydrat
Eingesetzte Menge: 350 mg Theophyllin bzw. 385 mg Theophyllin-Monohydrat, Fraktion 40 - 100 µm
Versuchstemperatur: 37 ± 1°C
Lösungsmedium: Formiatpuffer (pH 4,4; I = 0,1), 1000 ml; Paddle-E, 80 min^{-1}

●——● Theophyllin-Mononyhdrat
o----o Theophyllin-Monohydrat mit Netzer (vgl. Text)
■——■ Theophyllin
□----□ Theophyllin mit Netzer (vgl. Text)

taten in der Literatur (122, 140) ergibt sich jedoch experimentell eine um ein Mehrfaches höhere Auflösungsgeschwindigkeit für das Monohydrat. Dies ist auf das sofortige Agglomerieren der wasserfreien Substanz beim Einbringen in das Lösemedium zurückzuführen. Dadurch wird die benetzbare Oberfläche F entscheidend verkleinert.

Herabsetzung der Grenzflächenspannung durch Zugabe eines Netzers zum Lösungsmittel (PEG-2200-stearat, 70 mg pro Liter [+]; σ_{37^oC} = 43,1 · 10^{-5} Ncm^{-1}) führt dementsprechend zu einer gewissen Verbesserung des Auflöseverhaltens (Abb. 17), allerdings ist dieser Effekt noch unbefriedigend. Infolgedessen bietet es sich an, Theophyllin-Monohydrat für die Pelletherstellung einzusetzen.

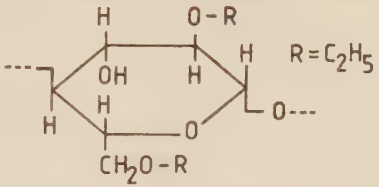
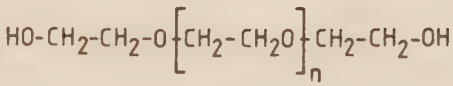
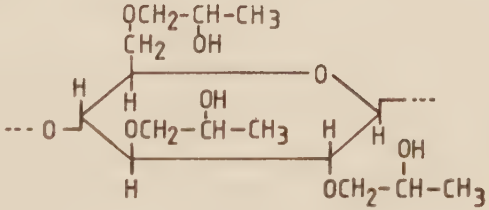
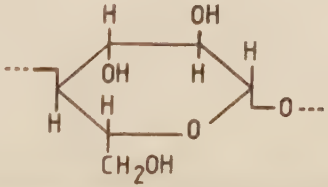
II. Diffusion von Theophyllin durch isolierte Membranen

Die folgenden Untersuchungen sollen Gesetzmäßigkeiten für die Steuerung der Diffusionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen durch Membranen abklären. Zu diesem Zweck werden isolierte Membranen hergestellt, die durch Zuschläge hydrophiliert bzw. in ihrer Permeabilität durch Ausbildung von Poren variiert werden können. Dabei sind Materialien einzusetzen, wie sie sich auch bei der Umhüllung von Arzneistoffkristallen, Granulaten oder Pellets anwenden lassen. Detaillierte Untersuchungen in dieser Richtung

---

[+] Diese Netzerkonzentration liegt unterhalb der kritischen Mizellbildungs-Konzentration.

Tab. 8: Kennzeichnung der eingesetzten Hilfsstoffe

Chem. Bezeichnung	Handelsname[R] Hersteller	Struktur	Molekulargewicht
Ethylcellulose	Ethocel, Type N 22 Hercules, Hamburg		$4 - 8 \cdot 10^4$
Polyethylenglykol 1500 (PEG 1500)	Carbowax 1540 Hoechst, Frankfurt-Hoechst		1500 (mittl. MG)
Hydroxypropyl-cellulose	Klucel, Type LF, Hercules, Hamburg		ca. 100 000
mikrokristalline Cellulose	Avicel, Type PH 101, Lehmann & Voss, Hamburg		ca. 36 000

liegen bereits mit Membranen aus quartären Polymethacrylsäuremethacrylat(=PMMA)-Copolymeren vor (71), die Allgemeingültigkeit der dort erhobenen Befunde ist jedoch bisher nicht unter Beweis gestellt worden.

1. Auswahl der Grund- und Hilfsstoffe

Vom Polymerenmaterial ist zu fordern, daß es unempfindlich gegenüber den Wasserstoffionenkonzentrationen im physiologischen Bereich, wasserunlöslich und in wäßrigem Medium wenn überhaupt, so doch nur sehr begrenzt quellfähig ist. Es sollte in einer hinreichend großen Anzahl von organischen Lösungsmitteln löslich sein, so daß man sowohl bei Darstellung isolierter Membranen als auch beim Sprühauftrag auf Pellets die Möglichkeit hat, das Verfahren durch spezifische Auswahl des Lösungsmittels zu optimieren (129).

In diesem Zusammenhang sind auch Anforderungen an die Chemikalienbeständigkeit, dimensionale Stabilität gegenüber Wasser, relative thermische Beständigkeit und Flexibilität der Filme zu stellen.

Ethylcellulose (Tab. 8) erfüllt diese Voraussetzungen umfassend. Für einen Ethoxylierungsgrad von 47,4 bis 49% [+)] (entspricht Type N) ist die Quellfähigkeit in Wasser hinreichend gering (vgl. Tab. 32), während gleichzeitig die Auswahl an geeigneten Lösungsmitteln besonders groß ist. Für Sprühauftrag von Ethylcelluloselösungen in der Wirbelschicht sind Typen mit niedrigem

---

+) Durchschnittlicher Substitutionsgrad: 2,42 bis 2,53 Ethoxylgruppen pro Anhydroglucose-Einheit

Viskositätsgrad entsprechend einem Molekulargewicht von 4 - $8 \cdot 10^4$ erforderlich. In den Untersuchungen kommt daher Ethylcellulose N 22 [+)] zum Einsatz.

Als porenbildende Zuschläge spielen in der Praxis einerseits Pigmentzuschläge von Titandioxid oder Talkum eine Rolle (101), andererseits kommen wasserlösliche Zusätze wie Natriumchlorid (120), Polyethylenglykole (24, 25, 26, 27, 71) und wasserlösliche Cellulosederivate (19, 121, 152) in Frage.

Für die vorliegende Untersuchung wird Polyethylenglykol (PEG) 1500 gewählt (Tab. 8). Dieser Hilfsstoff hat sich bereits bei Polymethacrylsäuremethacrylat-Copolymeren-Membranen bewährt (71). Er ist in zahlreichen auch für Ethylcellulose geeigneten Lösungsmitteln, aber auch in Wasser sehr gut löslich, so daß die Endpermeabilität der Überzüge durch das schnelle Herauslösen von PEG in kürzester Zeit erreicht wird (vgl. Experim.Teil) und die Freisetzungsrate konstant bleibt. Hydrophile Celluloseether (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose) lösen sich dagegen wesentlich langsamer aus der Polymermatrix heraus (28), da sich an der Membranoberfläche ein hochviskoses Gel als zusätzliche Diffusionsbarriere ausbildet. Der Diffusionsvorgang verläuft dann nicht mehr nach nullter Ordnung, vielmehr erhöht sich die Freisetzungsrate mit zunehmender Zeit (121). Eigene Untersuchungen zur Einsatzmöglichkeit von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17) als hydrophiles Prinzip in Ethylcellulosemembranen bestätigen dies (Abb. 18).

[+)] Durchschnittliche Viskosität für eine Konzentration von 5 Gew. % in Toluol-Ethanol-Mischung 80:20 Gew.% bei 25°C: 22 mPa sec (18-24 mPa sec).

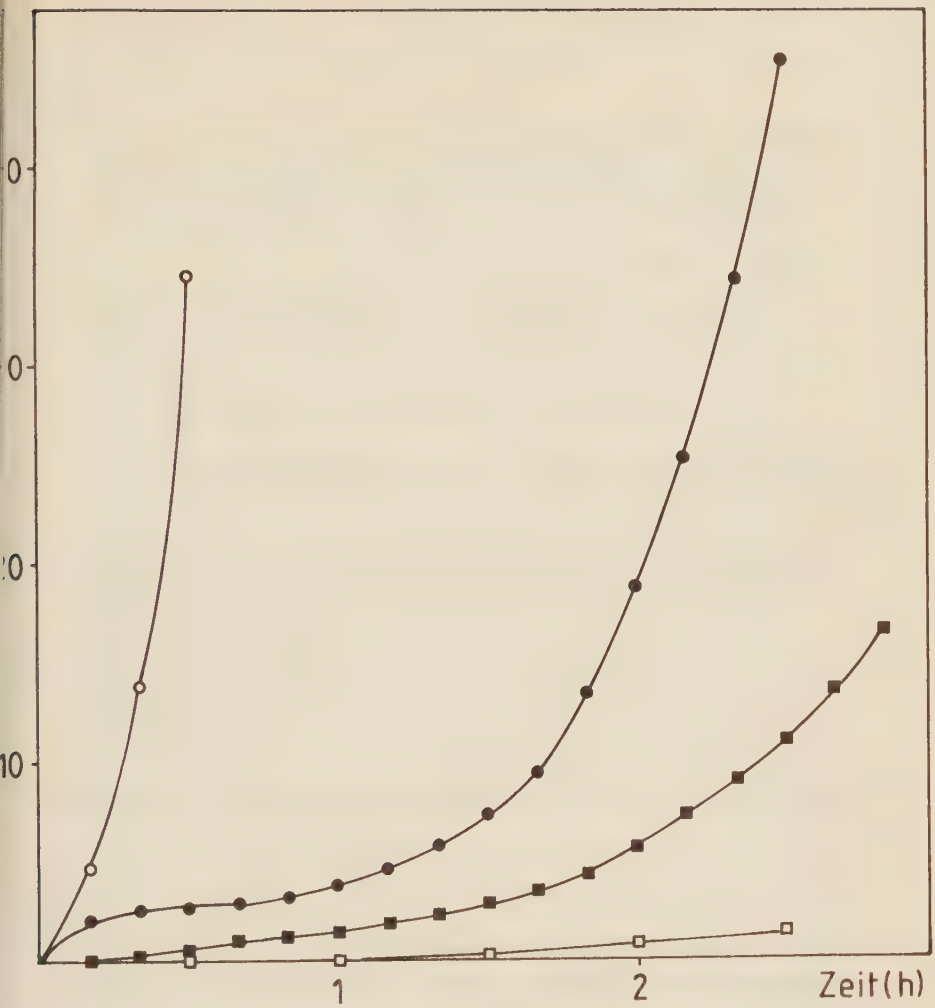


Abb. 18: Diffusionsverhalten von Theophyllin aus gesättigter Lösung mit Bodenkörper durch Ethylcellulose-Membranen mit unterschiedlichen Anteilen Polyvinylpyrrolidon (PVP; Kollidon 17)
Membranfläche: 40 cm^2
Versuchsbedingungen: Formiatpuffer pH 4,4 (I = 0,1)
$37 \pm 1^{\circ}C$

□—□ 45% PVP
■—■ 50% PVP
●—● 60% PVP
○—○ 65% PVP

Die Durchtrittsraten entsprechen nicht der angestrebten nullten Ordnung. Darüber hinaus sind die Änderungen der Durchtrittsgeschwindigkeiten bei geringfügig verändertem PVP-Zuschlag ganz extrem.

2. Herstellung und Testung von gegossenen Membranen

Ethylcellulose und PEG werden in einem Xylol/Toluol-Gemisch (1:2,5) gelöst [+]. Ausgießen auf Quecksilber ergibt nach dem Abdunsten des Lösungsmittels eine zusammenhängende Membran, die nach genormter Trocknung in einer Diffusionsapparatur zur Untersuchung kommt. Dabei liegt der Arzneistoff im Kompartiment I in gesättigter Lösung vor (mit Bodenkörper; Donatorkompartiment), wird an der Membran vorbeigepumpt und diffundiert durch die Membran in das Kompartiment II (Akzeptorkompartiment). Dieses besteht aus 1000 ml Pufferlösung; das große Flüssigkeitsvolumen gewährleistet Sink-Bedingungen über die maximale Versuchsdauer von 8 Stunden. In Kompartiment II erfolgt Angleichung der Osmolarität gegenüber Kompartiment I, um osmotische Einflüsse auf das Diffusionsverhalten auszuschließen.

Eine Freisetzung nach nullter Ordnung kann ausschließlich durch Umhüllungstechniken erreicht werden. Bei membrankontrollierter Freisetzung ist die Geschwindigkeitskonstante u.a. von Dicke, Permeabilität und somit Art der Überzugsmembran abhängig. Porendiffusion als spezielles Prinzip des Steuerungsmechanismus beruht auf der Tatsache, daß bei definierter Porosität der

---

[+] Dieses Lösungsmittelgemisch erweist sich nach eingehenden Untersuchungen (vgl. Experim. Teil) am geeignetsten. Bei Verwendung anderer Lösungsmittel sind entsprechende Hinweise angebracht.

Diffusionsbarriere die Poren hinreichend groß sind, um dissoziierte wie undissoziierte Anteile des gelösten Wirkstoffs durchtreten zu lassen.

Der Gesamtverlauf der Arzneistoffpassage durch eine poröse Membran wird durch das 1. Fick'sche Gesetz beschrieben (32):

$$\frac{dm}{dt} = P_D \cdot F_M \cdot \frac{dc}{dd_M} \qquad \text{Gl. 63}$$

$\frac{dm}{dt}$ = Diffusionsgeschwindigkeit, bezogen auf gelöste Substanzmenge

P_D = effektive Permeabilitätskonstante [+)] der Membran

F_M = Membranoberfläche

d_M = Membrandicke

$\frac{dc}{dd_M}$ = Konzentrationsgradient in der Membran

Unter der Voraussetzung eines konstanten Konzentrationsgradienten läßt sich vereinfachen:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{P_D \cdot F_M}{d_M} (c_s - c) \qquad \text{Gl. 64}$$

Sink-Bedingungen liegen vor, wenn c_s/c größer 10 ist. In der Praxis entspricht das einem hinreichend großen Freisetzungsvolumen in vitro bzw. einer schnellen, vollständigen Resorption in vivo. Vereinfachend gilt dann

$$\frac{dm}{dt} = \frac{P_D \cdot F_M}{d_M} \cdot c_s \qquad \text{Gl. 65}$$

[+)] Im folgenden als "Permeabilitätskonstante" bezeichnet.

Integration von Gl. 65 ergibt eine Geradengleichung:

$$m = \frac{P_D \cdot F_M}{d_M} \cdot c_s \cdot t \quad \text{(Integrationskonstante = 0, da m = 0 für t = 0)} \qquad \text{Gl. 66}$$

$$\frac{m}{t} = v_D = \frac{P_D \cdot F_M}{d_M} \cdot c_s \qquad \text{Gl. 67}$$

Die Diffusionsgeschwindigkeit v_D entspricht der Steigung in Gl. 66. Sie bleibt konstant, solange der Wirkstoff in Kompartiment I in gesättigter Lösung vorliegt.

Der Diffusionsvorgang durch die Membran kann also durch folgende Parameter charakterisiert werden:

v_D = Diffusionsgeschwindigkeit (mg/h)

$k_D = \frac{v_D}{c_s \cdot F_M}$ = Diffusionsgeschwindigkeitskonstante (cm/h)

$P_D = k_D \cdot d_M$ = Permeabilitätskonstante der Membran (cm^2/h).

Speziell der P_D-Wert ermöglicht Vergleiche der Durchlässigkeiten von unterschiedlichen Membranen, unabhängig von der Membrandicke.

v_D ist in bestimmtem Umfang von adhärierenden Schichten an der Membranoberfläche abhängig (6). Ihre Dicke wird von der Durchflußgeschwindigkeit bestimmt, mit der das Medium in laminarer Strömung an der Membran vorbeifließt. Dementsprechend zeigt Abb. 19, daß die Diffusionsgeschwindigkeit von Theophyllin durch eine permanent poröse Membran (Cellulosenitrat-Filter mit mittlerem Porendurchmesser 0,05 µm, Dicke 105 µm) von der Umpumpgeschwindigkeit und somit von der Dicke der adhärierenden Schichten ab-

hängt.

Erst bei Durchflußgeschwindigkeiten von mehr als 25 ml/min. bleiben hierbei die Durchtrittsraten konstant, d.h. die adhärierende Schicht erreicht ihr Minimum.

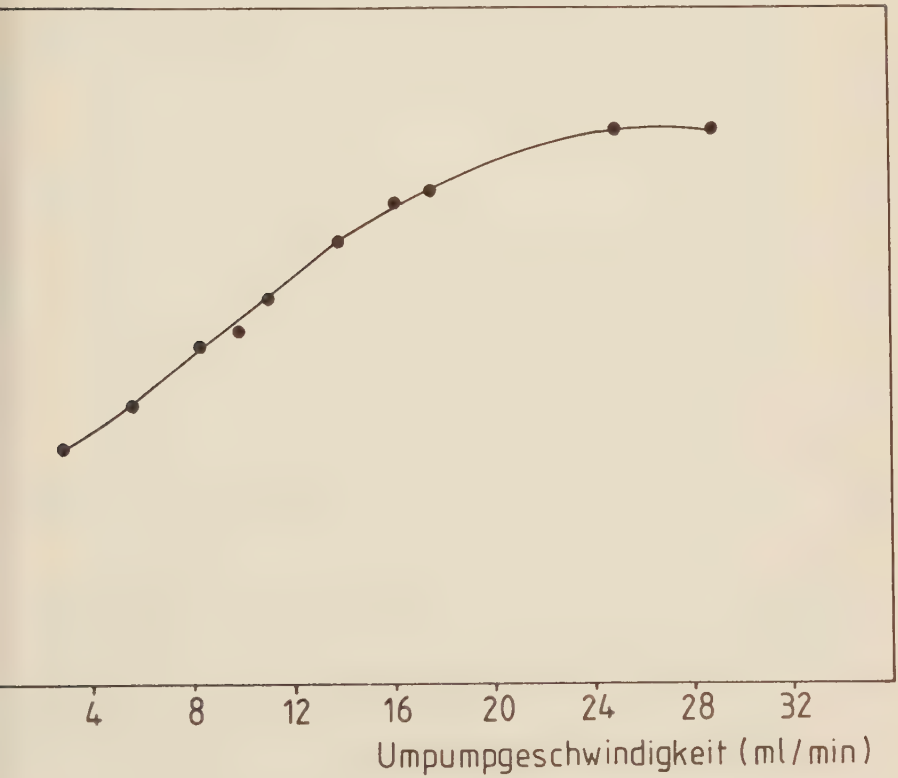


Abb. 19: Abhängigkeit der Diffusionsgeschwindigkeit von Theophyllin von der Umpumpgeschwindigkeit bei Cellulosenitrat-Membranfiltern (mittlerer Porendurchmesser 0,05µm; Dicke 0,105 mm)
Membranfläche: 40 cm^2
Versuchsbedingungen: Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1), 37 ± 1°C

In Übereinstimmung damit ergibt sich auch für die selbstgefertigten zuschlaghaltigen Membranen (PEG 1500-Gehalt: 15 bzw. 30%) ein Zusammenhang zwischen Umpumpgeschwindigkeit und Diffusionsgeschwindigkeit (Abb. 20). Ein Plateau deutet sich hierbei allerdings nur an, da die eingesetzten Membranen durch das Pulsieren der Pumpe bei höherer Leistung reißen.

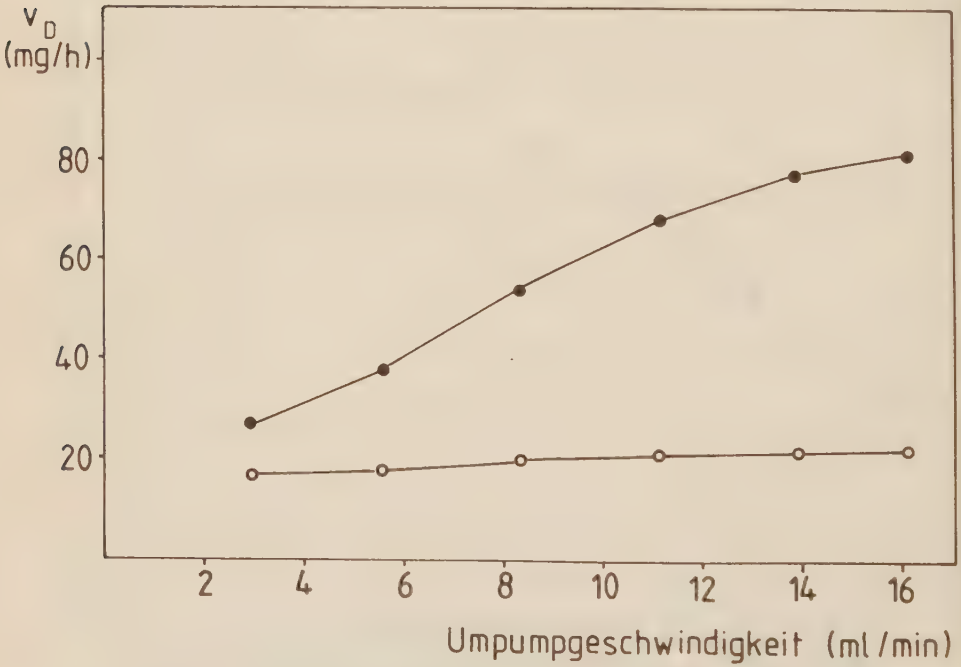


Abb. 20: Diffusionsgeschwindigkeit von Theophyllin in Abhängigkeit von der Umpumpgeschwindigkeit bei Ethylcellulose-PEG-Membranen
Membranfläche: 40 cm^2
Versuchsbedingungen: Formiatpuffer pH 4,4(I=0,1), $37 \pm 1^{\circ}C$
●—● PEG-Gehalt in der Membran: 15%; d = 85 µm
○—○ PEG-Gehalt in der Membran: 30%, d = 70 µm

Der Einfluß der adhärierenden Schicht ist in Anbetracht der vergleichsweise niedrigen Diffusionsgeschwindigkeit bei Membranen mit 15% PEG wesentlich geringer als bei Membranen mit einem PEG-Gehalt von 30%.

Aufgrund dieser Befunde werden alle Diffusionsversuche mit normierter Durchflußgeschwindigkeit von 9 ml/min. durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

2.1 Einfluß des PEG-Gehalts

Bei der Bestimmung der Diffusionsgeschwindigkeiten von Theophyllin durch Membranen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt resultieren Geraden, wie sie für den Ablauf einer Reaktion nullter Ordnung typisch sind, und zwar unverändert über einen Zeitraum von 8 Stunden hinweg, der als maximaler Freisetzungszeitraum der angestrebten Arzneiform in Frage kommt (Abb. 21).

Zuschlagsfreie Ethylcellulosemembranen erweisen sich dagegen als undurchlässig während des Untersuchungszeitraums. Porendiffusion liegt hier nicht vor, d.h. die Membran weist keine Poren auf; durch den sehr kleinen Verteilungskoeffizient von Theophyllin zwischen Ethylcellulose und wäßriger Phase findet ein Diffusionsvorgang im Sinne eines Verteilungsprozesses praktisch nicht statt.

Steigender PEG-Gehalt in der Membran fördert demgegenüber die Durchlässigkeit der Polymerenmatrix entscheidend. Hierbei ergibt sich eine näherungsweise lineare Beziehung zwischen P_D -

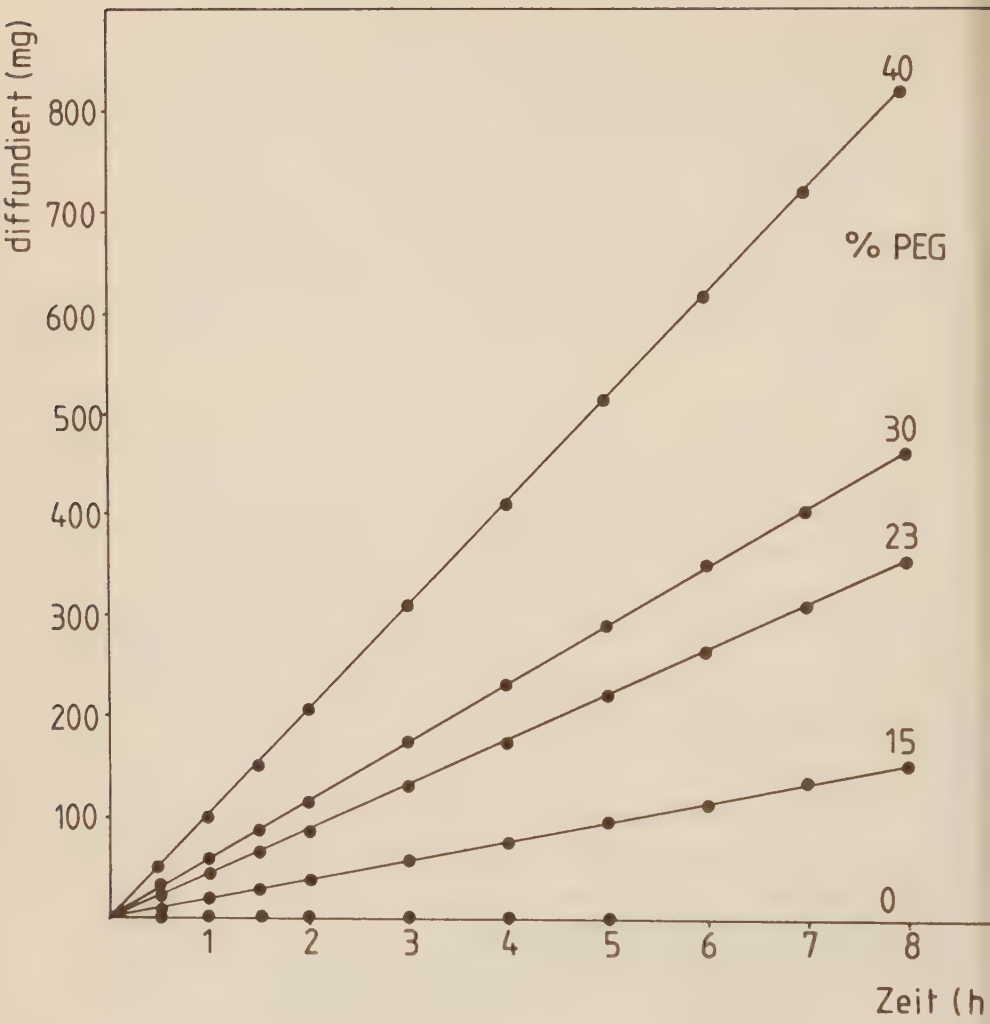


Abb. 21: Diffusionsgeschwindigkeiten von Theophyllin durch Ethylcellulose-Membranen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt

Versuchsbedingungen: siehe Tab. 9

Werten und zugesetzten PEG-Anteilen (Tab. 9, Abb. 22).

Tab. 9: Diffusionsgeschwindigkeit (v_D), Diffusionsgeschwindigkeitskonstante (k_D) und Permeabilitätskonstante (P_D) von Theophyllin an Membranen mit unterschiedlichem Gehalt an PEG 1500

Lösungsmittel bei Filmpräparation:
Xylol/Toluol (1:2,5)

Versuchsbedingungen: Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1)
Kompartiment I: V_I = 100 ml
Kompartiment II: V_{II} = 1000 ml
Sättigungskonz. von Theophyllin:
1,122 g/100ml (mit Bodenkörper)
Membranfläche: 40 cm^2
Versuchstemperatur: 37 ± 1°C

	PEG-Gehalt in der Membran (%)				
	0	15	23	30	40
v_D (mg/h)	0	19,4	44,2	57,7	102,4
$k_D \cdot 10^3$ (cm/h)	0	43,2	98,6	128,7	228,1
d_M (µm)	91,3	93,3	89,2	90,8	69,5
$P_D \cdot 10^4$ (cm^2/h)+)	0	4,03±0,19	8,80±0,30	11,68±0,21	15,85±0,24
n	2	12	6	6	6

+) Mittelwerte mit Standardabweichungen
n = Anzahl der Versuche

Maßgeblich für die Permeierbarkeit der Membranen ist darüber hinaus die Wahl des Lösungsmittels bei Präparation des Films (2, 56). Seine Polarität und Verdunstungsgeschwindigkeit

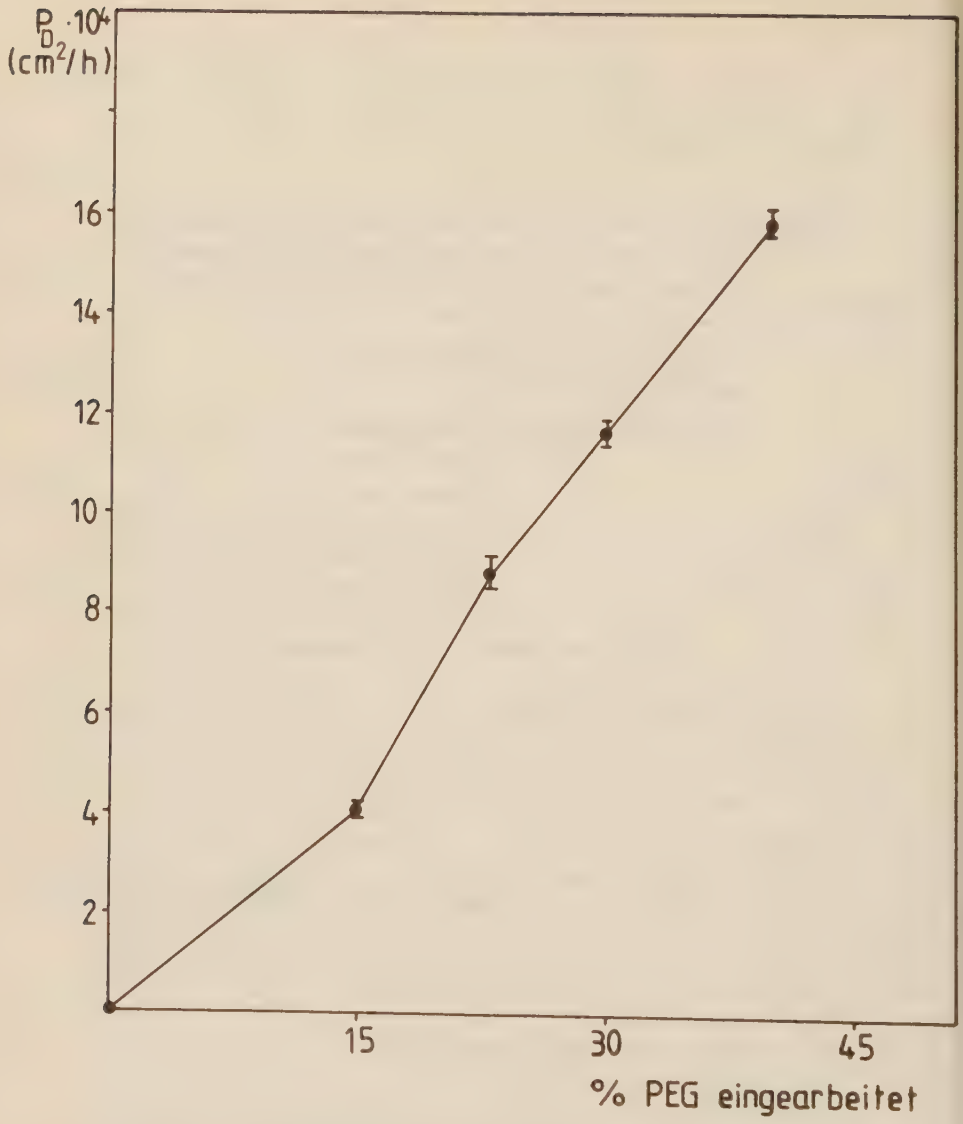


Abb. 22: Permeabilitätskonstanten für die Diffusion von Theophyllin durch Ethylcellulose-Membranen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt (Lösungsmittel: Xylol/Toluol 1:2,5)
Mittelwerte mit Standardabweichungen; n = 6 bzw. 12 (vgl. Tab. 9)
Versuchsbedingungen: Formiatpuffer pH 4,4(I=0,1);37±1°C

beeinflussen primär die Struktur der gebildetén Filme (2, 129), sekundär - über die Dispersität des PEG in der Membran - die Abhängigkeit der P_D - Werte vom PEG-Gehalt. Vergleicht man die Permeabilitätskonstanten von PEG-haltigen Membranen, die mit Xylol als Lösungsmittel dargestellt werden, mit denen aus Xylol/Toluol-Gemisch, ergibt sich eine verringerte Permeabilität im Bereich der untersuchten PEG-Zuschläge sowie ein eher als exponentiell zu beschreibender Zusammenhang zwischen Permeabilität und prozentualem PEG-Zuschlag (Tab. 10, Abb. 23).

Tab. 10: Diffusionsparameter für Theophyllin in Abhängigkeit vom PEG-Gehalt in der Membran
Lösungsmittel bei Filmpräparation: Xylol
Versuchsbedingungen: siehe Tab. 9

	PEG-Gehalt in der Membran (%)			
	0	15	23	30
v_D(mg/h)	0	14,92	29,45	56,63
$k_D \cdot 10^3$(cm/h)	0	33,2	65,6	126,2
d (µm)	81,3	85,7	82,0	79,7
$P_D \cdot 10^4$(cm^2/h)	0	2,85	5,38	10,05

Der Einsatz von leicht flüchtigen Lösungsmitteln wie Chloroform, Methylenchlorid oder Aceton führt zu Membranen, die trotz eines PEG-Gehalts von 30% undurchlässig für Theophyllin während des Untersuchungszeitraums sind (vgl. Experim. Teil, Tab. 31).

Das inkorporierte PEG liegt hierbei nicht homogen verteilt vor, es scheidet sich vielmehr beim Abdunsten weitgehend auf der Membranoberfläche ab bzw. wird von ausfallender Ethylcellulose völlig eingeschlossen.

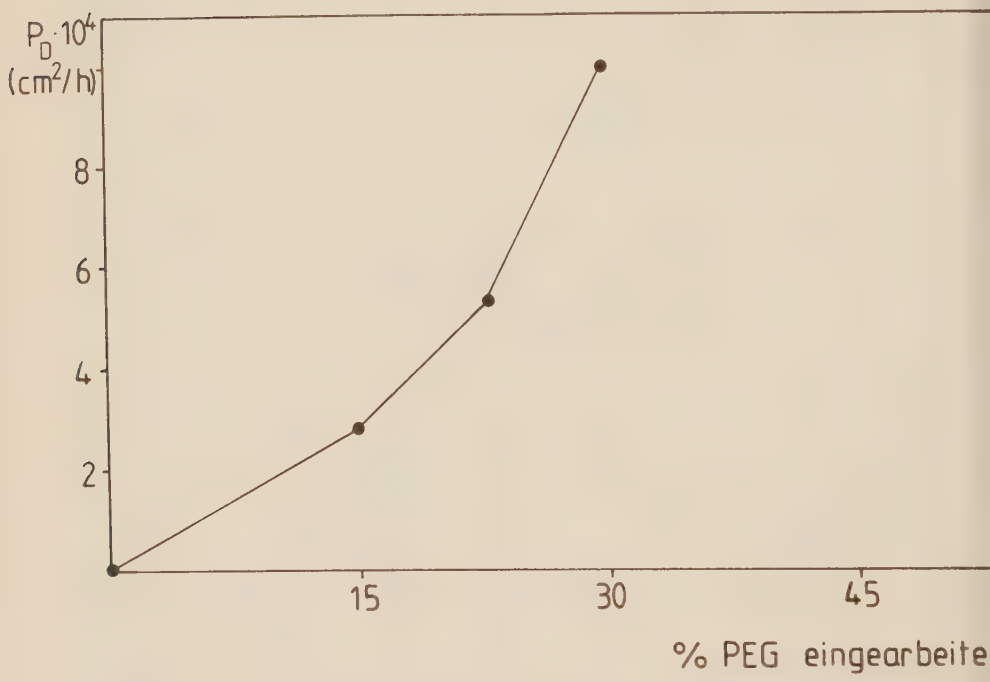


Abb. 23: Permeabilitätskonstanten für die Diffusion von Theophyllin durch Ethylcellulose-Membranen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt (Lösungsmittel: Xylol)
Versuchsbedingungen: Formiatpuffer pH 4,4 (I = 0,1); 37 ± 1°C

2.2 Einfluß der Membrandicke

Gemäß den Beziehungen des 1.Fick'schen Gesetzes ist die Diffusionsgeschwindigkeit umgekehrt proportional der Membrandicke (66), bzw. die P_D-Werte stimmen für unterschiedliche Membrandicken überein. Das bestätigt sich in unseren Untersuchungen, durchgeführt an Membranen mit 15 und 40% PEG-Anteil (Tab. 11, Abb. 24).

Tab. 11: Zusammenhang zwischen Diffusionsgeschwindigkeit und Membrandicke an Membranen mit 15% bzw. 40% PEG-Gehalt

Versuchsbedingungen: siehe Tab. 9

Zuschlag	d_M (µm)	v_D (mg/h)	$P_D \cdot 10^4$ (cm^2/h)
15% PEG	75,3	23,96	4,02
	94,8	19,61	4,14
	100,7	19,31	4,33
	133,3	15,00	4,45
	147,0	12,85	4,21
40% PEG	70,0	101,57	15,84
	97,7	72,13	15,70
	145,7	48,02	15,59

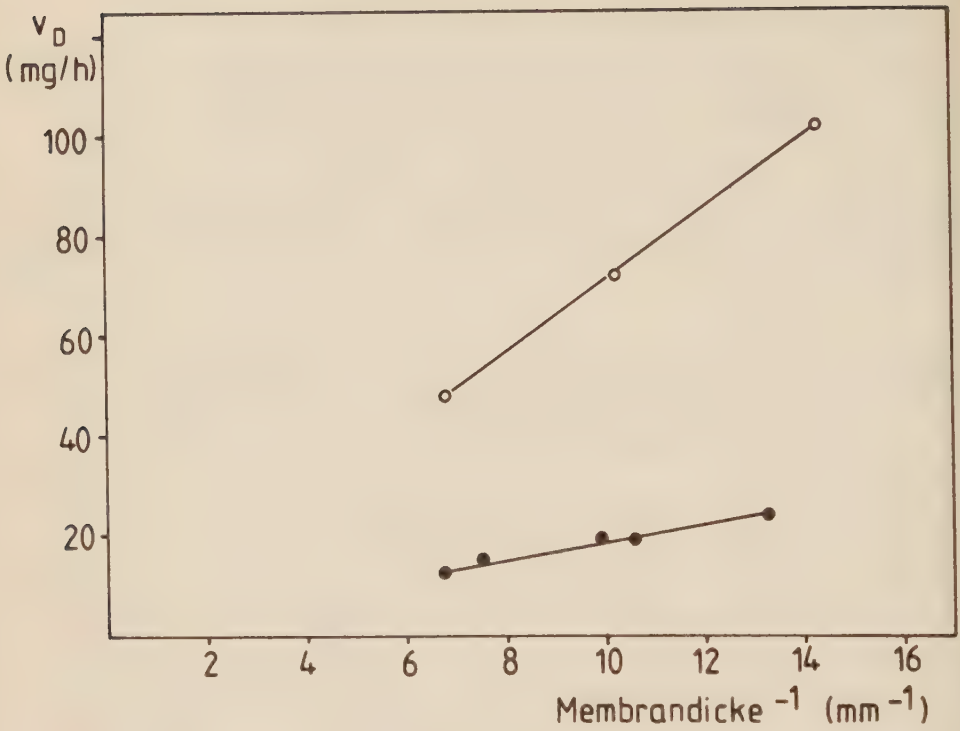


Abb. 24: Diffusionsgeschwindigkeit von Theophyllin in Abhängigkeit von der Membrandicke
Versuchsbedingungen: siehe Tab. 9

- ● 15% PEG in der Membran
- ○ 40% PEG in der Membran

2.3 Einfluß der Sättigungskonzentration

Wie bereits anhand von quartären PMMA-Copolymeren-Filmen bewiesen (71), werden die Kunststoff-Membranen erst durch den PEG-Zusatz durchlässig für die dissoziierte wie undissoziierte Form der Arzneistoffmoleküle und verhalten sich dann wie feinporige Filter.

Einem weiteren Beweis für das Vorliegen von Porendiffusion bei Ethylcellulose-PEG-Membranen dient daher die Bestimmung der Durchtrittsraten bei unterschiedlichen pH-Werten.

In Abb. 25 sind die diffundierten Mengen in Abhängigkeit vom pH-Wert in Kompartiment I und II dargestellt. Der Durchtritt erfolgt wiederum gemäß nullter Ordnung. Korreliert man die Diffusionsgeschwindigkeiten (Abb. 25) mit den pH-abhängigen Sättigungslöslichkeiten von Theophyllin, ergeben sich übereinstimmende Permeabilitätskonstanten, und, da die Dicken der eingesetzten Membranen praktisch gleich sind, übereinstimmende k_D-Werte (Tab. 12).

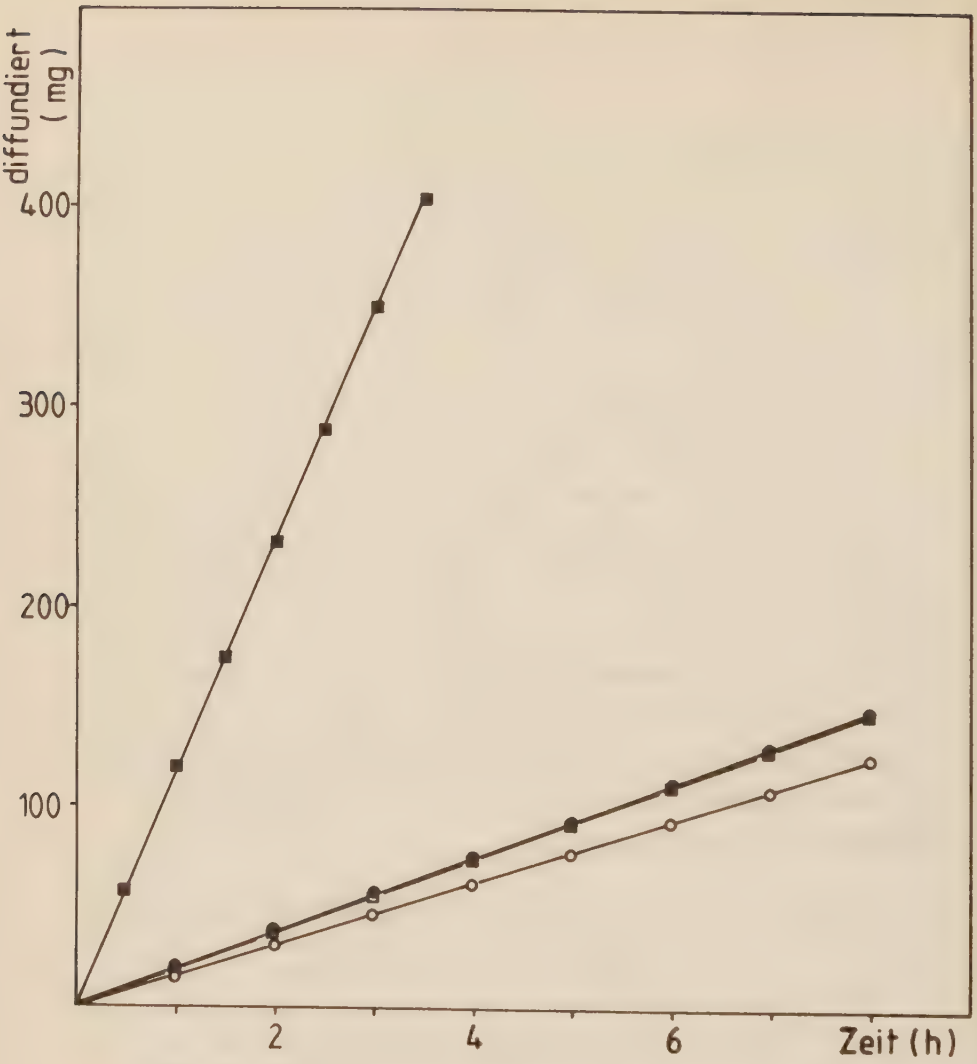


Abb. 25: Diffusionsgeschwindigkeiten von Theophyllin in Abhängigkeit vom pH-Wert in Kompartiment I und II
PEG-Gehalt in der Membran: 15%

Experimentelle pH-Werte der Lösungen:

- ● pH 1,14
- ○ pH 4,44
- □ pH 7,35
- ■ pH 8,85

Tab. 12: Sättigungslöslichkeiten (c_s^{pH}) und Diffusionsparameter von Theophyllin in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration
PEG-Gehalt in den Membranen: 15%
Versuchstemperatur: 37 ± 1°C

pH	c_s^{pH} (g/100ml)	v_D (mg/h)	$k_D \cdot 10^3$ (cm/h)	d_M (µm)	$P_D \cdot 10^4$ (cm^2/h)
1,14	1,330	18,41	34,6	106,3	3,68
4,53	1,123	15,26	34,0	107,3	3,65
7,35	1,349	18,47	34,2	108,7	3,72
8,85	8,547	117,40	34,3	106,0	3,64

Diese Ergebnisse lassen sich daher in Form eines v_D-pH-Profils darstellen und mit den berechneten Werten vergleichen, die man in Analogie zu Gl. 51 und 53 aufgrund der Proportionalität von v_D und c_s^{pH} ableiten kann:

$$v_D = v_D^o \cdot (1 + 10^{pK_{s1}-pH}) \text{ für } pH < pH_i \qquad \text{Gl. 68}$$

$$v_D = v_D^o \cdot (1 + 10^{pH - pK_{s2}}) \text{ für } pH > pH_i \qquad \text{Gl. 69}$$

v_D = Diffusionsgeschwindigkeit beim untersuchten pH-Wert

v_D^o = Diffusionsgeschwindigkeit, wenn die Sättigungslöslichkeit gleich der Basallöslichkeit c_{so} ist.

Abb. 26 zeigt die Übereinstimmung der berechneten mit den experimentellen Werten.

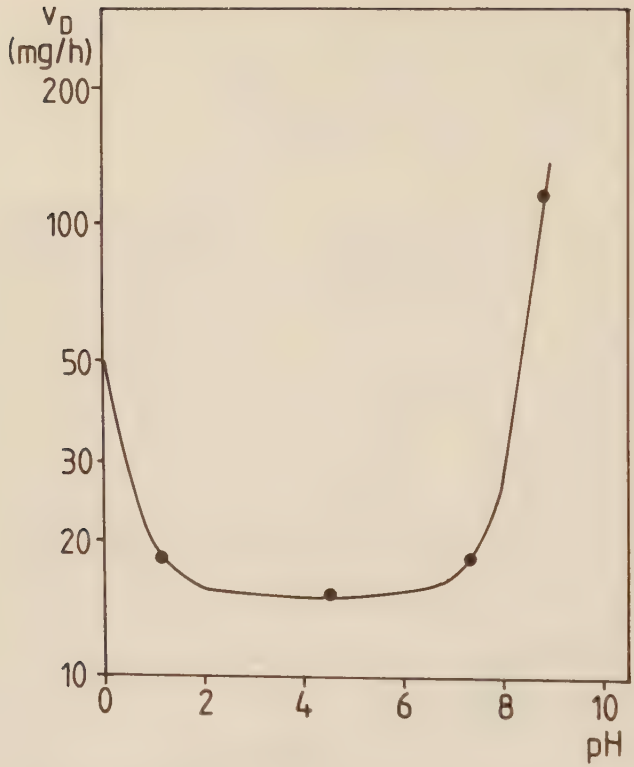


Abb. 26: Diffusionsgeschwindigkeiten von Theophyllin in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration
Versuchsbedingungen: siehe Abb. 25, Tab.12
PEG-Gehalt in der Membran: 15%

——— berechnete Werte
● experimentelle Werte

Da die Sättigungslöslichkeit von Theophyllin von Elektrolyten abhängig sein kann (z.B. durch Aussalzeffekt von Ionen mit ausgeprägter primärer Hydrathülle), wird die Diffusionsgeschwindigkeit von Theophyllin unter Einfluß von KCl-Zugabe untersucht. Auch hierbei erweist sich die Diffusionsgeschwindigkeit von der Sättigungslöslichkeit direkt abhängig: Durch den KCl-Zusatz sinken Diffusionsgeschwindigkeit wie auch Sättigungslöslichkeit auf etwa 3/4 ihres Ausgangswertes ab (Tab. 13). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Membrandicken ergeben sich identische Permeabilitätskonstanten.

Tab. 13: Diffusionsparameter von Theophyllin ohne und mit Zusatz von KCl in beide Kompartimente
Versuchsbedingungen: siehe Tab. 9

KCl-Zusatz (%)	c_s (g/100 ml)	v_D (mg/h)	d_M (µm)	$P_D \cdot 10^4$ (cm^2/h)
0	1,122	15,26	107,3	3,65
14,9	0,829	10,78	112,7	3,66

2.4 Beziehung zwischen Membranstruktur und Diffusionsgeschwindigkeit

Während einerseits das Prinzip der Porendiffusion am Beispiel PEG-haltiger PMMA-Copolymeren-Membranen beschrieben und durch v_D-pH-Profile bzw. rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen belegt ist (71), finden sich im Widerspruch dazu Veröffentlichungen, in denen für Ethylcellulosemembranen mit 20% PEG

4000 keinerlei Kapillarität nachgewiesen werden kann und denenzufolge die pH-abhängige Diffusion von Arzneistoffen ausschließlich über einen Verteilungsprozeß der undissoziierten Anteile erfolgt (119).

Die vorliegenden Ergebnisse zur Theophyllin-Diffusion durch Ethylcellulose-Membranen mit unterschiedlichem PEG 1500-Gehalt (v_D-pH-Profil, Abhängigkeit der Diffusionsparameter vom PEG-Anteil in der Membran) weisen auf das Vorliegen reiner Porendiffusion hin. Durch Untersuchungen zur Porosität der ausgelaugten Membranen in Abhängigkeit von der eingesetzten Hydrophilisatormenge soll diese Hypothese bekräftigt werden.

Für den vorliegenden Membrantyp ist zu erwarten, daß mit steigendem PEG-Gehalt eine Erhöhung des Porenanteils nach erfolgtem Herauslösen von PEG und somit eine Zunahme des Gesamtwassergehaltes resultiert. Eine quantifizierende diesbezügliche Untersuchung setzt die Kenntnis der tatsächlich aus der Membran eluierbaren PEG-Anteile voraus.

Während bei quartären PMMA-Copolymeren-Membranen die PEG-Abgabe quantitativ und binnen 16 Minuten erfolgt (120), zeigt sich bei Ethylcellulose als Polymermatrix, daß das eingearbeitete PEG zu Anteilen zwischen 4,3 und 7,4% (bezogen auf den Gesamtgehalt PEG) in der Membran verbleibt (Tab. 14).

Tab. 14: Eluierbare Anteile an PEG in den Membranen

Gesamtgehalt PEG in Membran (%)	eluierbarer Anteil PEG in Membran (%)	eluierbarer Anteil PEG, bezogen auf Gesamtgehalt PEG (%)
15	14,1	93,7
23	21,7	94,2
30	27,8	92,6
40	38,3	95,7

Dieser Restgehalt ist offensichtlich beim Abdunstungsvorgang so eingeschlossen worden, daß er dem Freisetzungsmedium entzogen bleibt. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zu PMMA-Copolymeren-Membranen wird das gesamte eluierbare PEG innerhalb von 15 Minuten freigegeben (Experim. Teil).

Untersuchungen zur Wasseraufnahmefähigkeit von Ethylcellulose-Membranen mit unterschiedlichen PEG-Anteilen dienen in erster Linie dem Nachweis von "Substitutionswasser". Hierbei zeigt sich, daß PEG-äquivalente Mengen an Wasser in die entstehenden Poren aufgenommen werden, d.h. die Porenbildung auf das Herauslösen von PEG zurückzuführen ist.

Den Versuchsergebnissen zufolge werden über den Substitutionswasseranteil hinaus zusätzliche Wassermengen als "Quellungswasser" in das Polymerengerüst aufgenommen (Abb. 27). Während des Expositionszeitraums von zwei Stunden resultiert eine erhebliche Zunahme des Quellungswasseranteils mit steigendem PEG-Gehalt der Membranen. Zuschlagsfreie, unporöse Membranen nehmen dabei lediglich 0,38% Wasser auf, für 40% PEG enthaltende Mem-

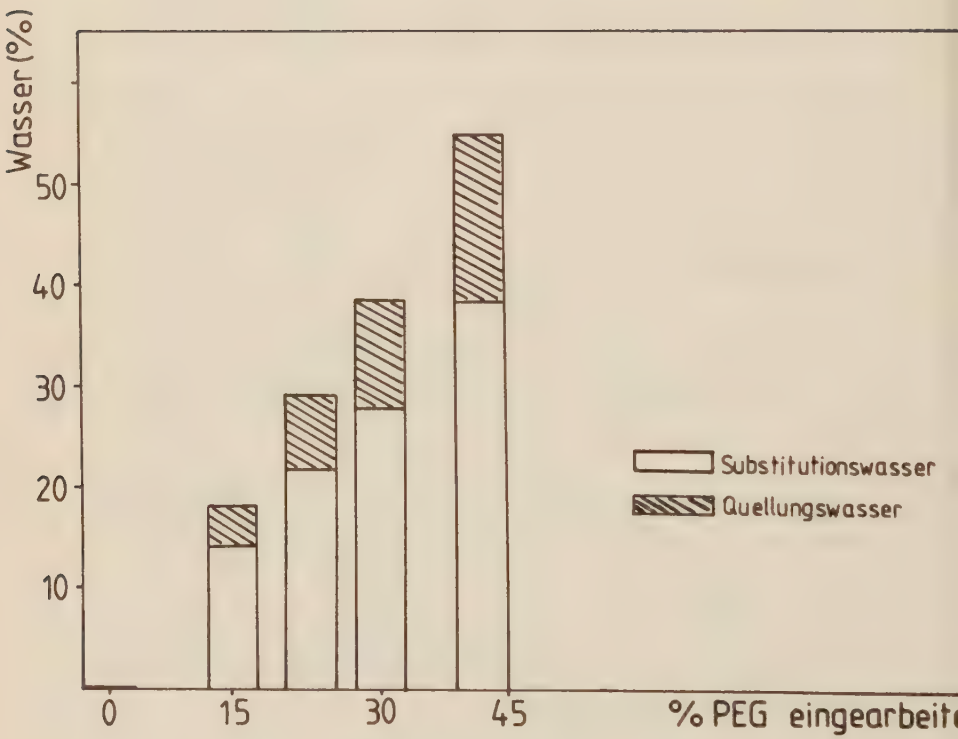


Abb. 27: Wassergehalt von Ethylcellulose-Membranen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt
Exposition: 2 Stunden in Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1) bei 37 ± 1°C

branen werden dagegen ca. 17% Quellwasser, bezogen auf das bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Ethylcellulosegerüst, ermittelt (Tab. 32).

Die Ermittlung der maximalen Wasseraufnahmefähigkeit einer unporösen Ethylcellulose-Membran ergibt demgegenüber einen Wert von nur 2,67%. Die höheren Prozentsätze an Quellungswasser bei allen untersuchten PEG-haltigen Membranen sind daher möglicherweise auf die Bestimmungsmethode zurückzuführen. Das bestätigt sich beim Vergleich der experimentellen Werte mit denen einer vorangegangenen Arbeit (120), d.h. die Resultate werden erheblich von der Art der Untersuchungsdurchführung beeinflußt.

Im Rahmen der Dickenmessung von Membranen wird in diesem Zusammenhang untersucht, ob eine auf Abgabe von Quellungswasser zurückzuführende Dickenverringerung von ausgelaugten, getrockneten Membranen gegenüber noch feuchten festzustellen ist. Dabei ergibt sich eine Dickendifferenz von nur maximal 2,3%, die bei der Bestimmung der Membrandicken vernachlässigt werden kann.

Die tatsächliche Aufnahme von Quellungswasser durch Ethylcellulose kann zwar als erwiesen betrachtet werden, hat aber offensichtlich während des Diffusionsversuchs keinen Einfluß auf die effektive Porosität des Membrangerüstes, denn Abweichungen vom Geradenverlauf werden für die Diffusionsprofile von Theophyllin durch Membranen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt nicht festgestellt.

In einem ergänzenden Vergleich der Dicken nativer (=PEG-haltiger) und ausgelaugter, getrockneter Membranen ergeben sich allerdings bis zu 15,6% höhere Dickenwerte der nativen Membranen. Die

Frage, inwieweit dies auf unterschiedliche Kompressibilitäten oder andere strukturabhängige Einflußgrößen zurückgeführt werden könnte, geht jedoch über den Rahmen der vorliegenden Problemstellung hinaus.

In rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abb. 28 - 30) kann die Gerüstauflockerung, entstanden durch Herauslösen des hydrophilen Zuschlags, gezeigt werden: Die Membran wird porös, und der Arzneistoff, der in gesättigter Lösung im Donatorkompartiment vorliegt, kann die Membran passieren.

Die für Membranen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt ermittelten Permeabilitätskonstanten (Tab. 9) beziehen sich, wie bereits dargelegt, auf die Gesamtfläche der Membran. Berücksichtigt man dagegen nur den Flächenanteil der wassergefüllten Poren, resultieren entsprechend größere Permeabilitätskonstanten, die bei Vorliegen reiner Porendiffusion kategoriemäßig dem Diffusionskoeffizienten von Theophyllin in Wasser, D_W, entsprechen sollten. Diese Überprüfung wird folgendermaßen durchgeführt:

Nimmt man zylinderförmige Poren in der Membran an, gilt:

$$D = P_D \cdot \frac{F_{ges}}{F_{Poren}} \qquad \text{Gl. 70}$$

F_{Poren} ist berechenbar aus dem Volumen des eluierten PEG-Anteils, so daß Gl. 70 lautet:

$$D = P_D \cdot \frac{100}{f} \cdot \frac{\rho_{PEG}}{\rho_M} \qquad \text{Gl. 71}$$

wobei f = Gehalt an eluierbarem PEG (%)

ρ_{PEG} = Dichte von PEG (g/cm^3)

ρ_M = Dichte der Membran (g/cm^3)

Abb. 28:
Membran mit
40% PEG

10 µm

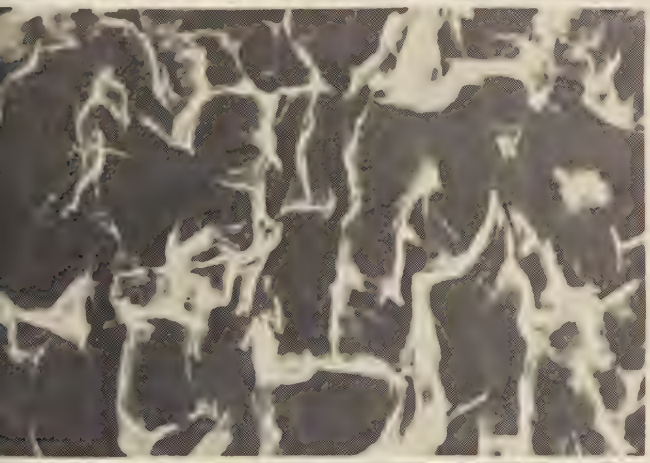


Abb. 29:
PEG heraus-
gelöst

10 µm

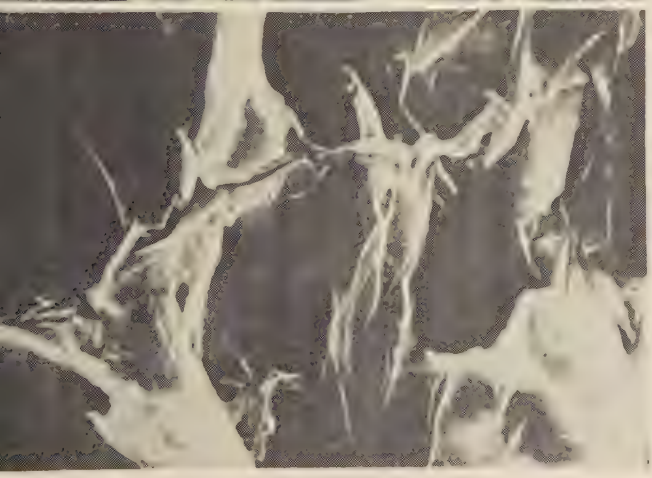


Abb. 30:
PEG heraus-
gelöst

10 µm

Abb. 28- 30:
Rasterelektronen-
mikroskopische
Aufnahmen von
Ethylcellulose-
Membranen

Die aus den experimentellen P_D-Werten abgeleiteten Diffusionskoeffizienten stimmen untereinander gut überein (Tab. 15). Das weist auf identischen Diffusionsmechanismus bei Membranen unterschiedlichen PEG-Gehalts hin.

Tab. 15: Diffusionskoeffizienten von Theophyllin in Wasser (37°C), berechnet aus Permeabilitätskonstanten der Membranen

Gesamtgehalt PEG (%)	f (%)	$P_D \cdot 10^4$ (cm^2/h)	$D \cdot 10^6$ (cm^2/sec)
15	14,1	4,03	0,83
23	21,7	8,80	1,17
30	27,8	11,68	1,21
40	38,3	15,85	1,19

Vergleicht man diese experimentell ermittelten D-Werte mit Diffusionskoeffizienten von Substanzen vergleichbaren Molekulargewichts in Wasser (32), zeigt sich, daß sie größenordnungsmäßig unterhalb der Literaturangaben liegen.

Auch ein Vergleich mit dem theoretischen D_W-Wert für Theophyllin ergibt diese Aussage:

Nach Sutherland und Einstein lassen sich Diffusionskoeffizienten für runde Moleküle annäherungsweise berechnen (32, 81, 109):

$$D_W = \frac{R \cdot T}{6\pi \cdot \eta \cdot N} \sqrt[3]{\frac{4\pi N}{3M \bar{v}}} \qquad \text{Gl. 72}$$

mit R = molare Gaskonstante

N = Loschmidtsche Zahl

T = absolute Temperatur

M = Molekulargewicht

$\bar{v}$ = spezifisches Volumen [+] (Theophyllin: 0,7 cm^3/g)

η = Viskosität des Lösungsmittels

Für monomer vorliegendes Theophyllin errechnet sich demgemäß ein D_W von etwa $6 \cdot 10^{-6}$ cm^2/sec, d.h. der experimentelle Wert ist um den Faktor 5 kleiner.

Diese Befunde lassen zweierlei Rückschlüsse zu:

1. Der Literaturvergleich geht von monomeren Molekülen aus. Auch der theoretische Diffusionskoeffizient wird unter der Voraussetzung errechnet, daß keinerlei Assoziation der Moleküle zu Molekülaggregaten auftritt. Für Theophyllin und viele Xanthin-Derivate ist jedoch eine konzentrationsabhängige Selbstassoziierung bekannt (38, 39, 54). In gesättigter wäßriger Lösung wird die Existenz von Theophyllin-Tetrameren beschrieben (54). Eine Verringerung der Diffusionskoeffizienten kann somit auf dieses Phänomen zurückgeführt werden.

2. Den Berechnungen der D-Werte in Tab. 15 werden zylinderförmige Poren zugrundegelegt. Tatsächlich jedoch zeigen sich

---

[+] $\bar{v}$ kann in erster Näherung mit dem reziproken Wert der Dichte (Theophyllin: 1,44 g/cm^3) gleichgesetzt werden.

in rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen vielfältig gewundene Poren und Kapillaren in der Polymermatrix; die tatsächliche Porenlänge beträgt also ein Mehrfaches der Membrandicke. Dies kann durch Einführen eines "Tortuositätsfaktors" berücksichtigt werden, der die tatsächlichen Porendimensionierungen mit den theoretischen Zylinderporen korreliert. Die Tortuosität der Matrix trägt somit sicher ebenfalls zur Erniedrigung der D-Werte bei.

3. Herstellung und Testung gesprühter Membranen

Da die physikalischen Eigenschaften und Diffusionspermeabilitäten ausgegossener Membranen in hohem Maß vom eingesetzten Lösungsmittel und den Versuchsbedingungen abhängig sind (129), wird untersucht, inwieweit die bisher ermittelten Zusammenhänge auf gesprühte Membranen übertragbar sind.
Es zeigt sich, daß beim Versprühen der zuschlaghaltigen Lacklösungen mittels Zweistoffdüse auf Quecksilber ein nicht unerheblicher Anteil davon in die Membran aufgenommen werden kann und grau marmorierte Filme entstehen. Durch die andersartigen Abdunstungsbedingungen ist zudem die homogene Verteilung von PEG in der Membran nicht mehr gewährleistet, was auf das stark temperaturabhängige Löslichkeitsverhalten von PEG zurückzuführen ist (78). Der Zuschlag scheidet sich teilweise auf der Membranoberfläche ab bzw. kristallisiert aus. Außerdem ist die mechanische Belastbarkeit dieser Filme stark verringert.

Bei Untersuchungen zur Diffusion erweisen sich die Membranen als sehr wenig durchlässig für den Arzneistoff. Die Permeabili-

tätskonstanten streuen stark in einem Bereich von 0,06 - $0,11 \cdot 10^{-4}$ cm^2/h für 15%igen PEG-Zusatz bzw. 0,13 - $0,37 \cdot 10^{-4}$ cm^2/h für 30%igen PEG-Zusatz. Das entspricht einer Verlangsamung der Diffusionsrate um das etwa 25 - 70-fache gegenüber ausgegossenen Membranen. Bei PEG-Anteilen über 30% ist eine Testung in der Diffusionsapparatur undurchführbar, da die Filme aufgrund der Heterogenität der PEG-Verteilung an Stellen mit hohen PEG-Einlagerungen durchbrechen.

Es zeigt sich somit, daß die Herstellung gesprühter Membranen bzw. das Überziehen von Pellets in der Wirbelschicht gesondert zu untersuchen sind. Nach Optimierung von Lösungsmittel und apparativen Versuchsbedingungen wie Trocknungstemperatur, Sprühdruck, Sprühgeschwindigkeit und Luftdurchsatz sollten Membranen mit ähnlichen Eigenschaften erhalten werden wie sie die gegossenen Membranen besitzen (siehe V.).

III. Herstellung und Prüfung von Theophyllin-Pellets

Vielfältige Anforderungen sind an die Arzneistoffpellets zu stellen:

- einheitliche Geometrie, d.h. Berechenbarkeit von Volumen und Oberfläche
- glatte Oberfläche für Überzüge einheitlicher Schichtdicke
- enge Partikelgrößenverteilung für möglichst einheitliche Freisetzungsraten pro Mikrokapsel

- hohe Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs nach Verarbeitung zu Pellets, um die Sättigungslöslichkeit im Inneren der Mikrokapsel möglichst schnell zu erreichen
- hohe mechanische Belastbarkeit, d.h. minimale Friabilität bei Verarbeitung in der Wirbelschicht
- möglichst hoher Arzneistoffgehalt, um die Arzneiform möglichst klein halten zu können.

1. „Marumerizer-Verfahren

Als eine zweckmäßige Herstellungsmethode erweist sich ein geringfügig modifiziertes Marumerizer-Verfahren (116): Die aus Arzneistoff und wenig Hilfsstoff bestehende Pulvermischung wird mit geeigneter Bindemittellösung durchfeuchtet. Diese Masse durchläuft einen Extruder, dessen Lochscheibeneinsatz den Querschnitt der entstehenden Segmente definiert. Dieser wiederum legt nach entsprechender Teilung des Strangpreßguts in Segmente den Durchmesser der entstehenden Kügelchen fest, die in einer schnellaufenden Trommel durch Zentrifugalkraft und Reibung ausgerundet werden. Durch gleichzeitiges Aufstäuben einer Abstreumischung identischer Zusammensetzung läßt sich dieser Vorgang beschleunigen, wie entsprechende Vergleiche unter Beweis stellen. Das letztlich getrocknete Produkt weist sehr einheitliche Partikelgröße auf.

2. Einfluß von Hilfsstoffzusätzen auf die Pelleteigenschaften

Ausgehend von den Ergebnissen zur Lösungsgeschwindigkeit der

beiden Theophyllin-Pseudopolymorphen (I.5) kommt Theophyllin als Monohydrat zur Verarbeitung. Zur Herstellung der Pellets werden drei in Art und Menge der zugesetzten Hilfsstoffe unterschiedliche Rezepturen erstellt:

Rezeptur 1	Theophyllin-Monohydrat	380 g	Hilfsstoffanteil, bezogen auf Trockensubstanz:	
	PVP (Kollidon 17)	20 g		
	wäßrige PVP-Lösung 15,4%	130 g		9,5%
Rezeptur 2	Theophyllin-Monohydrat	400 g		
	mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)	28 g		
	wäßrige Lösung von Hydroxypropylcellulose (Klucel LF) 9,1%	110 g		8,7%
Rezeptur 3	Theophyllin-Monohydrat	400 g		
	mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101)	10 g		
	Hydroxypropylcellulose (Klucel LF)	7 g		
	wäßrige Lösung von Hydroxypropylcellulose (Klucel LF) 6,25%	60 g		4,9%

Gemäß den Kalkulationen in Tab. 2 findet ein Lochscheibeneinsatz für Segment-Querschnitte von 1,0 mm Anwendung, d.h. der Pelletdurchmesser ist primär auf 1,0 mm festgelegt. Durch Zugabe der Abstreumischung als Ausrundungshilfe erhöht sich der tatsächliche Durchmesser geringfügig.

Die aus den Versuchschargen entstehenden Pellets werden fraktioniert und bezüglich Friabilität und Auflösungsgeschwindigkeit getestet.

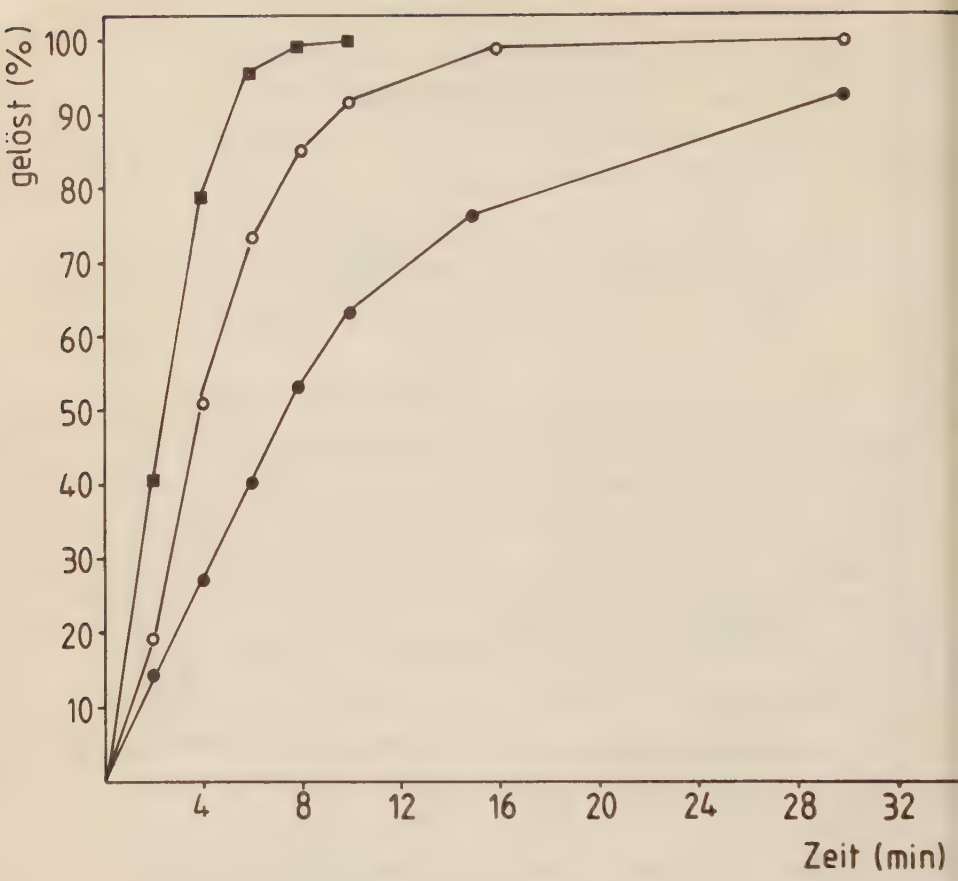


Abb. 31: Auflösungsgeschwindigkeit von Theophyllin-Monohydrat-Pellets mit unterschiedlichen Hilfsstoffzusätzen
Fraktion: 800 - 1000 µm;
Vortrocknungszeit: 12 h bei 37°C
Versuchsbedingungen: Paddle-E, 80 min^{-1}
Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1),
37 ± 1°C
V = 1000 ml

●—● Rezeptur 1
○—○ Rezeptur 2
■—■ Rezeptur 3

Eingesetzte Mengen ≙ 133 mg Theophyllin

Während sich die mechanische Stabilität bei allen drei Präparationen als gleichermaßen gut erweist [+], zeigt sich das Auflösungsverhalten in hohem Ausmaß durch Art und Menge der eingesetzten Hilfsstoffe beeinflußbar (Abb. 31).

Ein Bindemittelanteil von 9,5% wasserlöslichem PVP (Rez. 1) zum Erreichen einer plastischen Konsistenz für die Extrusion verzögert durch sein Quellvermögen die Auflösung des Arzneistoffs [++]. Offensichtlich stellt das Polymere im gequollenen Zustand eine Diffusionsbarrière dar. Dagegen erweist sich ein Trockenbinderzusatz in Form von wasserunlöslicher mikrokristalliner Cellulose in der Pulvermasse als vorteilhaft (Rez. 2): Der Anteil an wasserlöslichem Bindemittelzusatz kann nun auf 2,3% Hydroxypropylcellulose reduziert werden, so daß der Auflösungsvorgang nur noch wenig behindert wird. Gleichzeitige Porositätserhöhung des Pellets durch den Cellulosezusatz (118) erhöht darüber hinaus die Lösungsgeschwindigkeit. Durch geeignete Variation der Hilfsstoffmengen wird in Rez. 3 bei unverändert hoher Abriebfestigkeit die Auflösungsgeschwindigkeit nochmals stark erhöht.

Der Einfluß der mikrokristallinen Cellulose auf die Lösungsgeschwindigkeit von Theophyllin und -monohydrat wird anhand der Abstreumischung untersucht, die in der Zusammensetzung mit den Pellets übereinstimmt. Dabei erhöht sich die Lösungsgeschwindigkeit von Theophyllinsubstanz wie bei den Pellets entscheidend, während die Lösungsgeschwindigkeit des Monohydrates

---

[+] Friabilitätstest in der Wirbelschicht: Abrieb kleiner 3%, bestimmt durch Differenzwägung.
Erweka-Abriebtester: kein meßbarer Abrieb.

[++] Die Auflösung erfolgt unter Erosion.

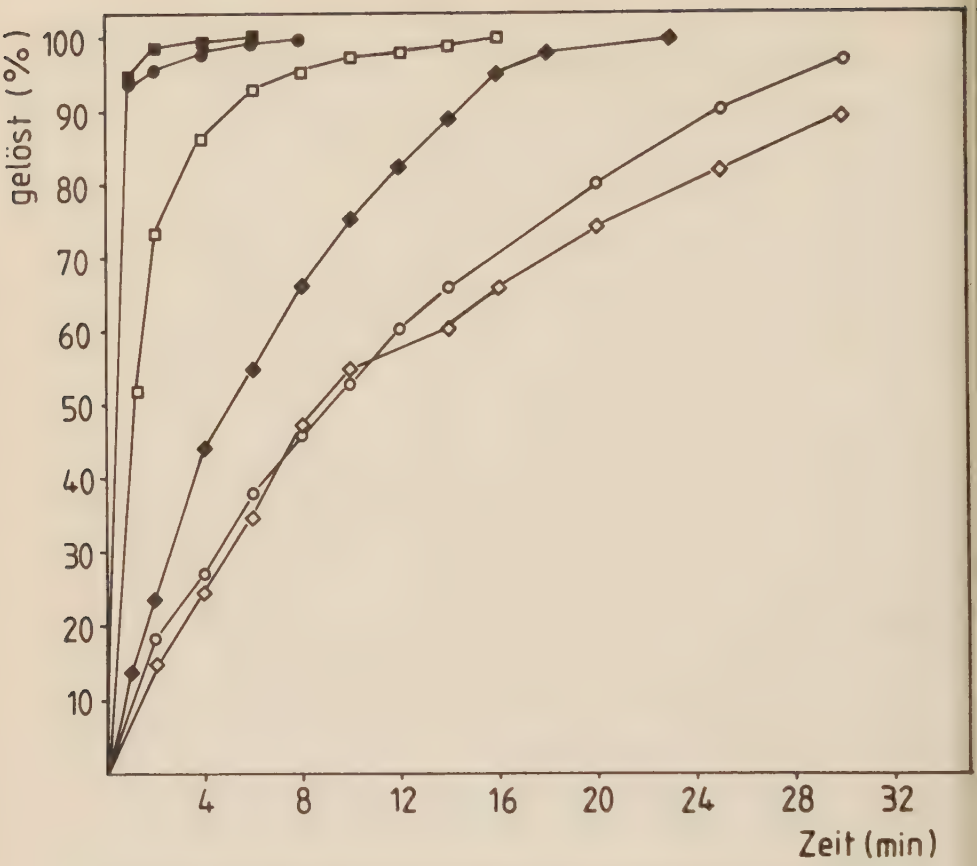


Abb. 32: Auflösungsgeschwindigkeit von Theophyllin, Theophyllin-Monohydrat und -zubereitungen

Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31

- Theophyllin-Monohydrat, Fraktion 40 - 100 µm
- Theophyllin, Fraktion 40 - 100 µm
- Abstreumischung nach Rez. 3 mit Theophyllin-Monohydrat, Fraktion 40 - 100 µm
- Abstreumischung nach Rez. 3 mit Theophyllin, Fraktion 40 - 100 µm
- Theophyllin-Monohydrat-Pellets (Rez.3), 1 Woche bei 55% rel. Feuchte gelagert, Fraktion 800-1200 µm
- Theophyllin-Pellets (Rez. 3), Fraktion 800-1200 µm

praktisch unverändert bleibt (Abb. 32). Es zeigt sich, daß durch die hydrophilen Cellulosepartikel die Verklumpung des wasserfreien Theophyllins weitgehend vermieden wird.

3. Einfluß der Trocknung auf die Lösungsgeschwindigkeit der Pellets

Nach erfolgter Ausrundung in der Marumerizer-Trommel werden die Pellets für 12 Stunden bei 37°C im Hordentrockenschrank getrocknet ("Vortrocknung") und anschließend fraktioniert.

Eine Trocknung darüber hinaus (Trockenschrank, 37°C), hier als "Nachtrocknung" bezeichnet, hat neben Art und Menge der eingearbeiteten Hilfsstoffe Einfluß auf das Auflösungsverhalten der Pellets. Mit zunehmender Nachtrocknungszeit beschleunigt sich die Auflösung, wobei nach Trocknung bis zur Gewichtskonstanz die höchste Auflösungsgeschwindigkeit resultiert (Abb. 33). Das Pellet enthält dann jedoch immer noch ca. 5% Wasser, wie Gehaltsbestimmungen ausweisen. Werden diese Pellets anschließend bei 55% relativer Feuchte gelagert, verlangsamt sich ihre Auflösung wieder. Diese Lösungsprofile bleiben dann über einen Lagerungszeitraum von mindestens einem Jahr konstant, wie Nachuntersuchungen zeigen.

Thermoanalytische Untersuchungen zur Wasserabgabe von pulverförmigem Theophyllin-Monohydrat ergeben, daß die Kristallwasserabgabe bereits bei Temperaturen deutlich unter 100°C erfolgt (Registrierung der Wasserabgabe bei 74,3 - 79,2°C und 96,4 - 100°C). Demgegenüber kann auch durch Trocknung des Monohydrat-

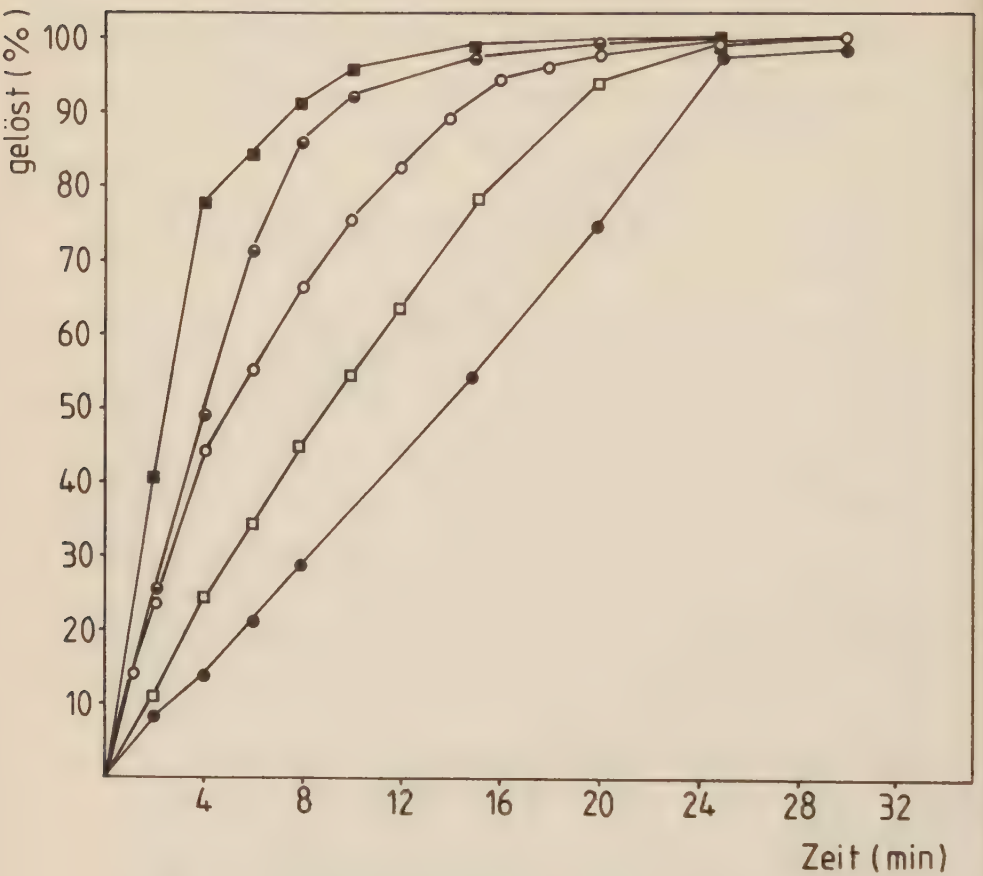


Abb. 33: Auflösungsgeschwindigkeit von Theophyllin-Monohydrat-Pellets (Rez. 3) in Abhängigkeit von der Nachtrocknungszeit

Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31

Fraktion 800 - 1200 µm

- ohne Nachtrocknung
- Nachtrocknungszeit 2 Stunden, 37°C
- Nachtrocknungszeit 4 Stunden,
- Nachtrocknung bis Gewichtskonstanz
- Nachtrocknung bis Gewichtskonstanz, dann 1 Woche bei 55% rel. Feuchte gelagert

Pulvers bei 37°C innerhalb weniger Stunden praktisch wasserfreies Theophyllin dargestellt werden.

Überträgt man diese Ergebnisse auf den Trocknungsprozeß der Pellets, ist die beschleunigte Auflösung offensichtlich auf eine "Verwitterung" im Pellet zurückzuführen, die zu einer Porositätserhöhung durch Kristallwasserverlust führt. Ihr Ausmaß ist mit der Trocknungszeit korrelierbar.

Im Gegensatz zum pulverförmigen Theophyllin-Monohydrat erfolgt diese Wasserabgabe jedoch wesentlich langsamer und unvollständig, bedingt durch die Pelletgeometrie mit der im Vergleich zum Pulver minimalen spezifischen Oberfläche.

Bei der Bestimmung der Scheindichte von bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Pellets resultiert ein Wert von 1,26 g/cm^3, der deutlich unter der Dichte von wasserfreiem Theophyllin liegt (ρ = 1,44 g/cm^3). Ein Vergleich dieser Dichten läßt ebenso Rückschlüsse auf Porositätserhöhung im Inneren des Pellets durch Kristallwasserabgabe zu.

Setzt man bei Rezeptur 3 von Anfang an wasserfreies Theophyllin ein, bildet sich beim Anteigen wahrscheinlich zum Teil das Monohydrat, aber offensichtlich nicht quantitativ: Nach entsprechender Verarbeitung in der Marumerizer-Anlage und Trocknung unter den gleichen Bedingungen erfolgt die Auflösung dieser Pellets deutlich langsamer als von Monohydrat-Pellets. Auch das unterstreicht das Prinzip der Porositätserhöhung unter partieller Wasserabgabe im Falle der Theophyllin-Monohydrat-Pellets.

4. Festlegung der Rezeptur

Für die Weiterverarbeitung zu Mikrokapseln wird ein größerer Ansatz Pellets gemäß Rezeptur 3 gefertigt. Die Reproduzierbarkeit bezüglich Abriebfestigkeit und Auflösungsverhalten ist gegeben. Für den Einsatz in der Wirbelschicht erfolgt Nachtrocknung bis zur Gewichtskonstanz (Trockenschrank, 37°C).

Folgende Größen werden experimentell ermittelt:

r (Radius):	0,54 mm
V_p (Pellet-Volumen):	0,660 mm^3
ρ_s (Scheindichte):	1,26 g/cm^3
M_p (Pellet-Masse):	0,830 mg
Theophyllin-Gehalt:	90,12 %

Kenntnis dieser Werte ermöglicht nun eine Korrektur gemäß Gl. 50 der für ein vorgegebenes k_f^o von 31 mg/h benötigten Überzugsdicken. Für r = 0,54 mm und ρ_S = 1,26 g/cm^3 errechnet sich, wenn alle anderen Parameter konstant bleiben, eine Überzugsdicke von 34,7 µm.

IV. Überziehen von Pellets und In-vitro-Freisetzung

1. Herstellung der Mikrokapseln

Die Arzneistoffpellets werden mit Ethylcelluloselösung, die unterschiedliche Mengen PEG 1500 als Zuschlag enthält, in der Wirbelschicht überzogen.

In Voruntersuchungen zeigt sich hierbei allerdings, daß das für die Herstellung gegossener Membranen optimale Lösungsmittelgemisch (Xylol/Toluol 1:2,5 Vol.Teile) bei Einsatz im Wirbel-

schichtgerät ungeeignet ist: Da die Trocknungstemperatur nur unterhalb des Schmelzbereiches von PEG 1500 (40 - 44°C) liegen kann, ist die Arbeitsgeschwindigkeit in Anbetracht der relativ hohen Verdunstungszahl [+)] dieses Lösungsmittels zu niedrig, d.h. die Partikel verkleben nach kurzer Zeit und ein gleichmäßiger Filmauftrag mit der geforderten Schichtdicke ist nicht möglich.

In weiteren Versuchen erweist sich Chloroform als Lösungsmittel der Wahl. In Chloroform sind Ethylcellulose und PEG 1500 gleichermaßen gut löslich, es bilden sich homogene Überzüge aus. Durch seine wesentlich höhere Flüchtigkeit kann bei geeigneten sonstigen Versuchsbedingungen kontinuierlich gesprüht und gleichzeitig getrocknet werden. Die Versuchsbedingungen für das Wirbelschichtverfahren, also eingesetzte Pelletmenge, Luftdurchsatz, Versprühungsdruck und versprühte Menge pro Zeiteinheit, sind dabei optimal abgestimmt (Experim. Teil).

Die Prüfung der entstandenen Mikrokapseln auf Vollständigkeit des Überzuges erfolgt durch Aufsprühen von modifiziertem Zwikker-Reagenz [++)]. Hierbei zeigt sich, daß die Pellets vollständig umhüllt sind und der Anteil an Mikrokapseln mit Rissen bzw. Bruchstellen minimal ist. Die experimentell gefundenen Schichtdicken

---

[+)] Bezug der Verdunstungszahlen: Diethylether mit Verdunstungszahl 1. Bestimmung der Verdunstungszahlen im Experimentellen Teil.

[++)] Lösung I: Kobaltnitrat in Methanol (20%ig); Lösung II: wäßrige Ammoniak-Lösung (10%ig). Nacheinander aufgesprüht ergibt sich mit Theophyllin eine intensiv rotviolette Färbung, die der Detektion von Rissen oder unvollständig besprühten Stellen auf der Mikrokapseloberfläche dient.

d werden den theoretisch erzielbaren gegenübergestellt (Tab. 16). Letztere errechnen sich unter der Annahme, daß die versprühten Hilfssubstanzen ohne Verlust auf die Pellets aufgetragen werden. Die nur geringfügig niedrigeren experimentellen Überzugsdicken zeigen, daß das Verfahren auch in dieser Beziehung einwandfrei und zufriedenstellend arbeitet.

Über die Schichtdicken (Tab. 16) lassen sich Masse und Oberfläche der entstandenen Mikrokapseln berechnen (120). Diese Werte sind für die Ermittlung der In-vitro-Freisetzungsparameter von Bedeutung.

Tab. 16: Gegenüberstellung von berechneten und experimentell ermittelten Überzugsdicken verschiedener Mikrokapselchargen

PEG-Gehalt im Überzug (%)	$d_{berechnet}$ (µm) +)	$d_{experimentell}$ (µm)
30	26,7	25,7
40	26,6	27,5
45	26,5	27,3
47	26,5	25,1
48	26,5	26,7
50	26,5	26,5
50	38,7	37,1
50	50,6	49,7
60	26,3	28,2
60	50,3	47,5
60	72,5	68,7

+) Voraussetzung: kugelförmige Pellets sowie Vollständigkeit des Sprühauftrages

2. Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln

Die Untersuchungen zur Wirkstoffliberation aus unterschiedlichen Mikrokapseln werden mit der unter D I.7 beschriebenen und im folgenden mit Paddle-E bezeichneten Apparatur unter Anlehnung an Literaturangaben (113, 114, 115) durchgeführt. Soweit nicht anders vermerkt wird als Freigabemedium ein Formiatpuffer pH 4,4 (I =0,1) verwendet.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen, daß die durch Membrandiffusionsversuche aufgefundenen Gesetzmäßigkeiten auch auf die mit porenbildendem Hüllmaterial überzogenen Pellets prinzipiell übertragbar sind. Über weite Abschnitte verläuft die Liberation nach nullter Ordnung.

Innerhalb der ersten Stunde erfolgt allerdings durchwegs eine überproportionale, vom geradlinigen Verlauf abweichende Freisetzung (Abb. 34). Dies erklärt sich mit dem minimalen Prozentsatz von Pellets, der beim Besprühungsvorgang durch Rißbildung nicht vollständig überzogen worden ist. Der enthaltene Arzneistoff wird nicht membrankontrolliert, sondern spontan freigegeben. Auch kommt es zu geringfügigem initialen Abrieb der Pellets im Wirbelbett; diese Anteile werden offensichtlich in den Überzug eingelagert und zu Anfang des Freisetzungsprozesses herausgelöst (26). Auch für Mikrokapseln mit zuschlagsfreien, also undurchlässigen Ethylcelluloseüberzügen läßt sich deshalb im Freisetzungsmedium binnen einer Stunde eine geringfügige Menge Theophyllin nachweisen, die über Bruchstellen vereinzelter Mikrokapseln freigegeben worden ist. Ein Diffusionsprozeß mit kontinuierlicher Freisetzung erfolgt dabei jedoch erwartungs-

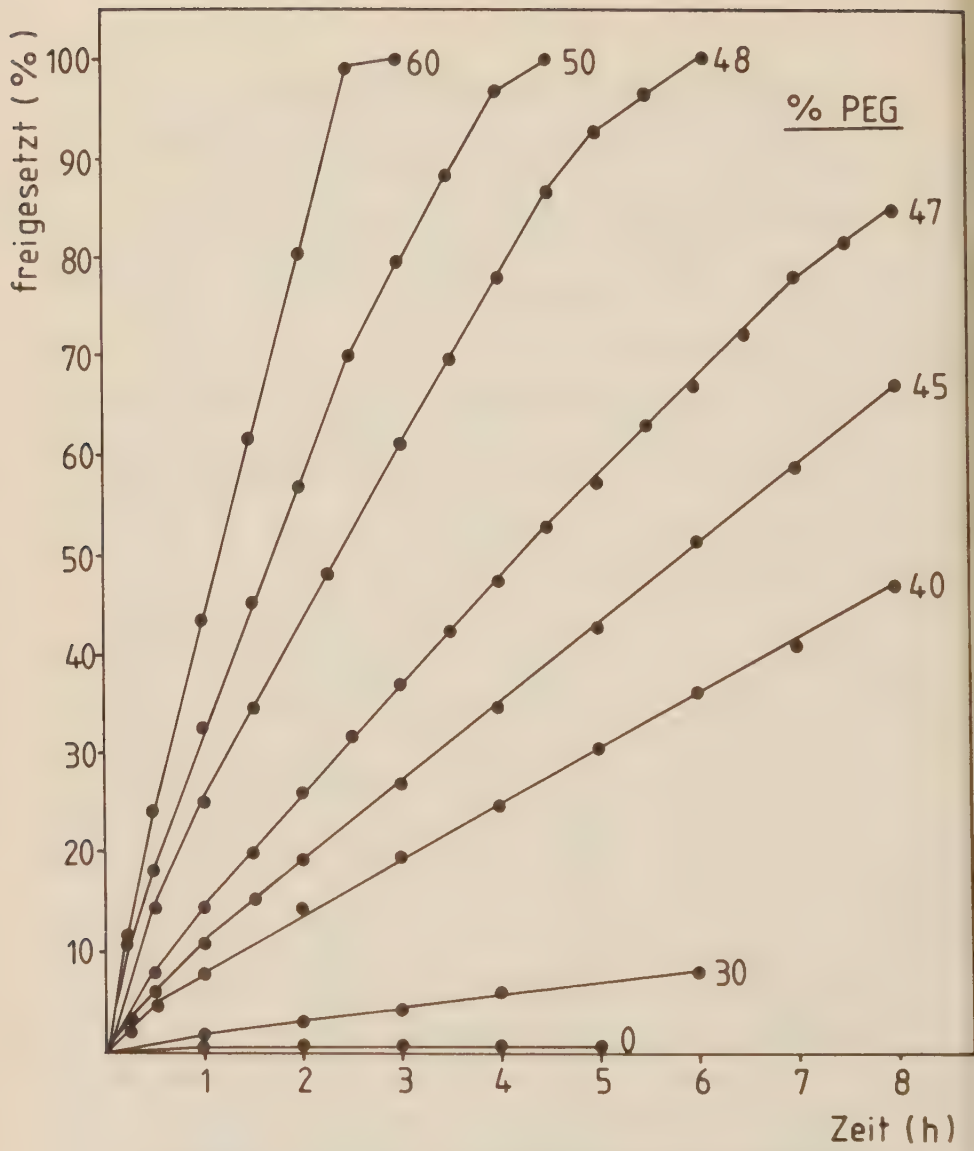


Abb. 34: Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln mit unterschiedlichem PEG-Gehalt im Überzug
Versuchsbedingungen: siehe Abb. 17

gemäß nicht.

Im allgemeinen wird gegen Ende der Freisetzung eine allmähliche Verzögerung beobachtet. Diese dürfte auf die Unterschreitung der Sättigungskonzentration im Inneren der Mikrokapsel zurückzuführen sein.

Wegen dieser zu Anfang und gegen Ende der Liberation auftretenden Abweichungen von der Linearität erfolgt die Berechnung der Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten k_f^o und der Permeabilitätskonstanten P_F einheitlich für den Liberationsverlauf zwischen 10 und 90% mittels linearer Regression.

Sämtliche Pelletüberzüge stellen nach erfolgter Freisetzung des gesamten Arzneistoffs intakte Hohlkugeln dar. Bei mikroskopischer Betrachtung lassen sich keinerlei Risse oder Unregelmäßigkeiten feststellen, was wiederum beweist, daß Porendiffusion als praktisch ausschließlicher Freigabemechanismus vorliegt.

Durch ihre mechanische Stabilität wird ein Aufplatzen der Überzüge, verursacht durch die mit dem Lösungsvorgang verbundene Erhöhung des osmotischen Drucks im Inneren der Mikrokapsel (120), ausgeschlossen, da die Überzugsdicken hinreichend groß sind.

Als Steuerungsmöglichkeiten der Freisetzung bieten sich somit einerseits unterschiedliche PEG-Zuschläge, andererseits unterschiedliche Schichtdicken der Überzüge an.

2.1 Steuerung durch PEG-Zuschläge

Wie bei den isolierten Membranen kann auch bei Mikrokapseln die Permeabilität der Überzüge durch den PEG-Anteil verändert

werden. Zuschläge von 30 bis 60% ergeben dabei Permeabilitätskonstanten, die sich voneinander stark unterscheiden (40fach schnellere Freisetzung von Mikrokapseln mit 60% PEG gegenüber 30% PEG). In Abb. 35 sind die Zusammenhänge zwischen P_F-Werten für Mikrokapseln bzw. P_D-Werten für isolierte gegossene Membranen und dem jeweils eingearbeiteten PEG-Anteil dargestellt.

Die Permeabilitätskonstanten der Mikrokapselhüllen liegen dabei um ein Mehrfaches unter den P_D-Werten gegossener Membranen mit gleichem PEG-Gehalt (30 und 40% PEG). Während die Permeabilität der Membranen bei steigendem PEG-Anteil in erster Näherung linear zunimmt, erhöht sich die Permeabilität der Mikrokapselhüllen zunächst kaum, dann jedoch bei 47 bis 48% PEG sprunghaft.

Es liegt die Vermutung nahe, daß - vergleichbar mit den gesprühten isolierten Membranen - der PEG-Zusatz nicht quantitativ eluierbar ist. Untersuchungen zur Auswaschgeschwindigkeit von PEG aus den Mikrokapselüberzügen bestätigen dies. Vom eingearbeiteten PEG sind nach 15 Minuten lediglich zwischen 36 und 53% eluiert (Abb. 36); eine PEG-Freisetzung darüber hinaus findet nicht statt, d.h. der Rest verbleibt in der Hülle.

Kenntnis der freigesetzten PEG-Mengen ermöglicht die Erstellung eines korrigierten P_D- bzw. P_F-Profils, das die tatsächlich eluierten PEG-Anteile berücksichtigt (Abb. 37).

Hierbei ergeben sich für Membranen wie für Mikrokapseln über weite Bereiche annähernd lineare Zusammenhänge, im Fall der Mikrokapseln allerdings erst beginnend mit 10% eluierbarem PEG.

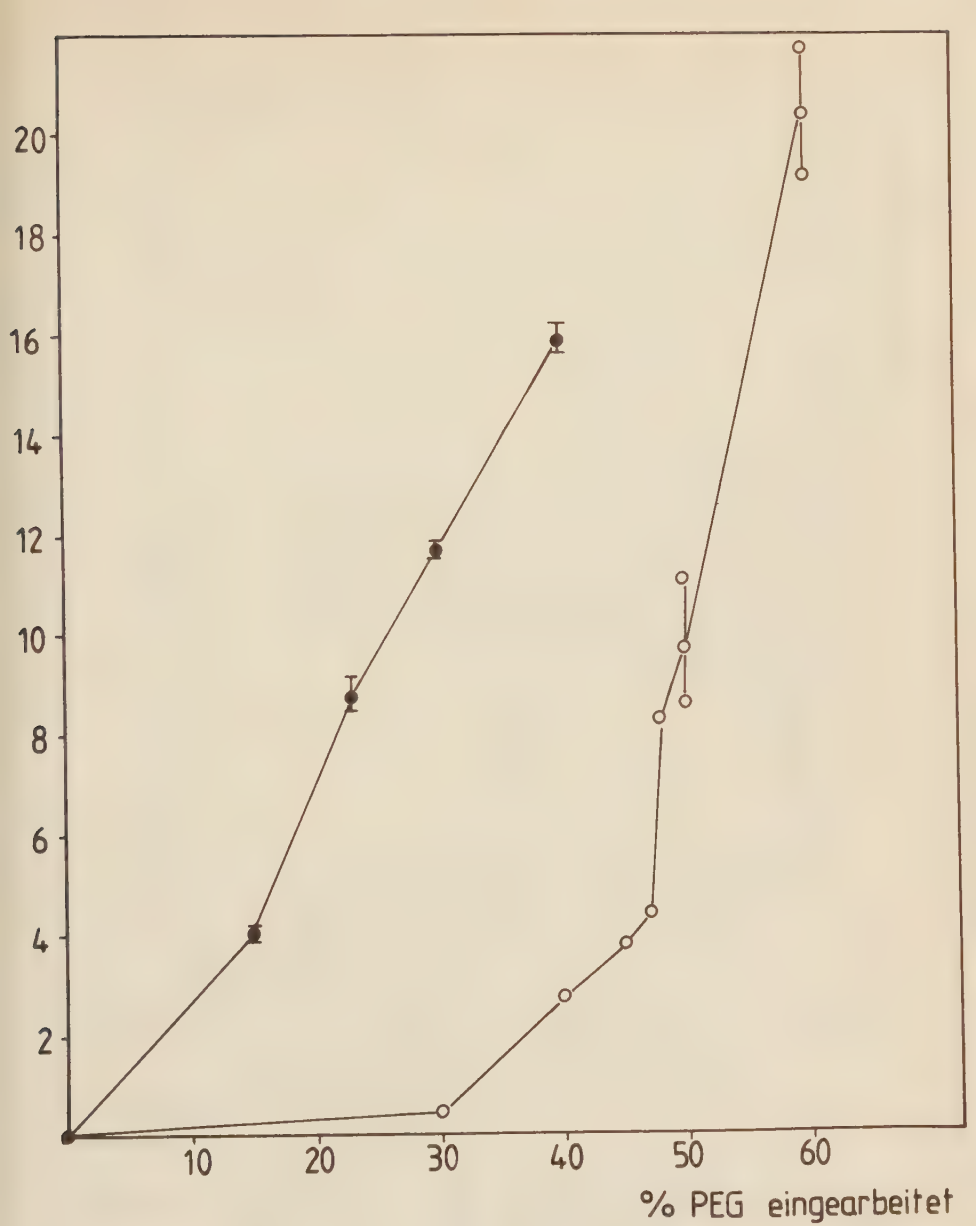


Abb. 35: Vergleich der Zusammenhänge zwischen Permeabilitätskonstanten und eingearbeitetem PEG-Anteil bei gegossenen Membranen (●——● ; Mittelwerte mit Standardabweichungen) und Mikrokapseln (o —— o ; Mittelwerte mit Variationsbreiten)

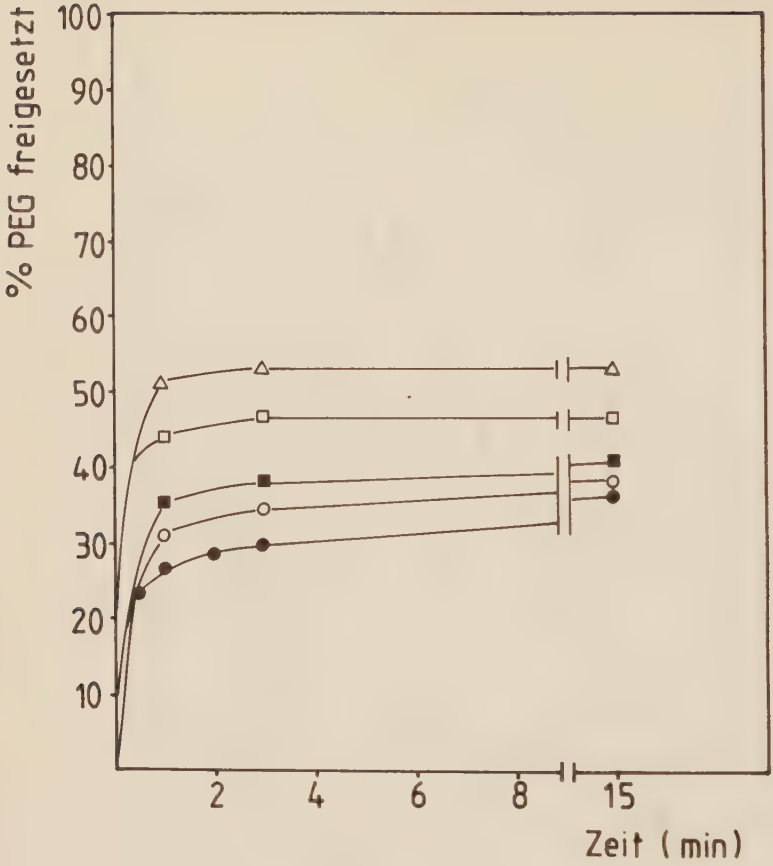


Abb. 36: Freisetzungsgeschwindigkeit von PEG 1500 aus Mikrokapseln mit unterschiedlichen PEG-Anteilen
Versuchsbedingungen: Paddle-E, 90 min^{-1};
Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1)
37 ± 1°C

●—● 30%; ○—○ 40%; ■—■ 45%;
□—□ 50%; △—△ 60%;

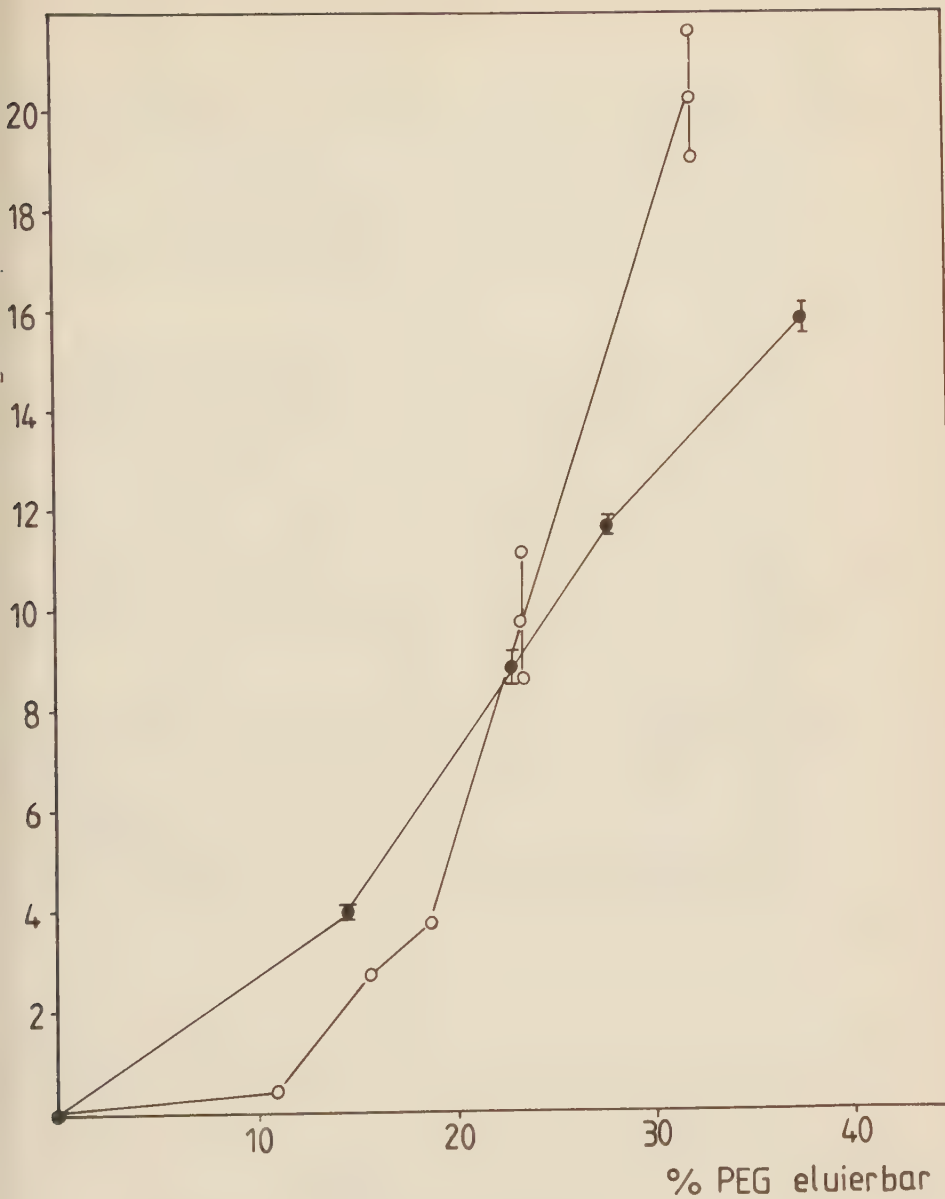


Abb. 37: Vergleich der Zusammenhänge zwischen Permeabilitätskonstanten und eluierbarem PEG-Gehalt bei gegossenen Membranen (●—● ; Mittelwerte mit Standardabweichungen) und Mikrokapseln (○—○ ; Mittelwerte mit Variationsbreiten)

Die Steigungen dieser Näherungsgeraden sind unterschiedlich. Das kann zurückzuführen sein auf die Unterschiede bezüglich Lösungsmittel und Trocknungsart, deren erheblicher Einfluß auf die Strukturierung der Filme in der Literatur belegt ist (1, 2, 134) bzw. in Eigenuntersuchungen aufgezeigt wurde (Tab. 31).

Am Beispiel von PEG-haltigen PMMA-Copolymeren-Filmen werden ebenfalls Unterschiede der Permeabilitäten von gegossenen Membranen und Mikrokapseln beschrieben (120), die ausgeprägter als bei den auf Ethylcellulose basierenden Filmen sind. Insgesamt aber bewegen sich die P-Werte dieser unterschiedlichen Filmbildner in gleicher Größenordnung. Damit bleibt die Art des Materials, das die porösen Membranen bildet, weitgehend ohne Einfluß auf ihre Durchlässigkeit.

Die Freisetzungsverläufe für Theophyllin sind innerhalb einer Charge ebenso wie von Charge zu Charge recht einheitlich. Homogenität der Überzüge und somit Reproduzierbarkeit des Herstellungsverfahrens sind gewährleistet, wie aus den für drei Herstellungschargen ermittelten Kenndaten hervorgeht (Tab. 17).

Tab. 17: Vergleich von Kennwerten und Freisetzungsparametern für Theophyllin-Mikrokapseln einheitlicher Rezeptur aus drei Herstellungschargen

(Mittelwerte mit Variationsbreiten)

		n	Überzug (%)	d (µm)	Theophyllin (%)	k_f^o (mg/h)	$P_F \cdot 10^4$ (cm^2/h)
Charge	I	5	16,98	37,1	79,14	30,1 (29,4-30,9)	8,68 (8,47-8,92)
Charge	II	3	16,62	36,2	80,44	31,6 (31,5-31,7)	9,02 (9,00-9,04)
Charge	III	3	16,67	36,4	80,36	30,4 (30,2-30,5)	8,71 (8,65-8,73)

Tab. 18: Theophyllin-Mikrokapseln mit unterschiedlichem PEG-Gehalt der Überzüge
Freisetzung mit Paddle-E, 80 min^{-1}; Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1),
1000 ml; 37 ± 1°C
Lagerungszeit der Mikrokapseln zwischen Herstellung und Untersuchung: 24 h

PEG (%)	PEG eluiert (%)	Theophyllin-Gehalt (%)	M_{MK} (mg)	d (µm)	k_f^o +) (mg/h)	$P_F \cdot 10^4$ (cm^2/h)
30	10,9	82,39	0,994	25,7	2,3	0,48
40	15,5	83,73	0,953	27,5	12,2	2,73
45	18,5	82,13	0,952	27,4	17,2	3,74
47	-	82,89	0,942	25,1	22,0	4,42
48	-	82,69	0,950	26,8	38,8	8,30
50	23,3	83,19	0,949	26,5	52,4	11,16
60	32,0	82,93	0,958	28,2	84,2	19,12

+) Die k_f^o - Werte sind einheitlich auf eine freizusetzende Theophyllinmenge von 217 mg bezogen; die Einwaagen sind entsprechend gewählt.

2.2 Steuerung über die Schichtdicke

In Übereinstimmung mit dem 1.Fick'schen Gesetz zeigt sich auch für die Mikrokapselüberzüge die umgekehrte Proportionalität von Freisetzungsgeschwindigkeit und Schichtdicke. Aus Abb. 38 geht hervor, daß Erhöhung der Überzugsdicken eine Verringerung der Freisetzungsgeschwindigkeit bedingt. Dementsprechend stimmen die Permeabilitätskonstanten der Überzüge von Mikrokapseln mit gleichem PEG-Gehalt, aber unterschiedlicher Schichtdicke weitgehend überein (Tab. 19).

2.3 Abhängigkeit vom pH-Wert

Gemäß den Prinzipien der Porendiffusion ist zu erwarten, daß die experimentell ermittelten Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten in Freisetzungsmedien mit unterschiedlichen pH-Werten mit den zugehörigen Sättigungslöslichkeiten korrelierbar sind und infolgedessen ein k_f^o-pH-Profil erstellt werden kann. Da direkte Proportionalität zwischen Sättigungslöslichkeit und k_f^o besteht, läßt sich der theoretische Kurvenverlauf in Analogie zu den Gleichungen 52 und 54 berechnen.

Freisetzungsuntersuchungen in vier Puffern mit unterschiedlicher Wasserstoffionenkonzentration, jedoch gleicher Ionenstärke (I = 0,1), ergeben Geradenverläufe, d.h. auch hier wird Theophyllin nach nullter Ordnung freigesetzt (Abb. 39). Überträgt man die experimentellen k_f^o-Werte in das berechnete k_f^o-pH-Profil, zeigt sich bei den pH-Werten 1,25, 4,4 und 7,5 gute Übereinstimmung mit dem theoretischen Verlauf. Bei pH 9,6 jedoch liegt die tatsächliche Freisetzungsgeschwindigkeit weit unterhalb der

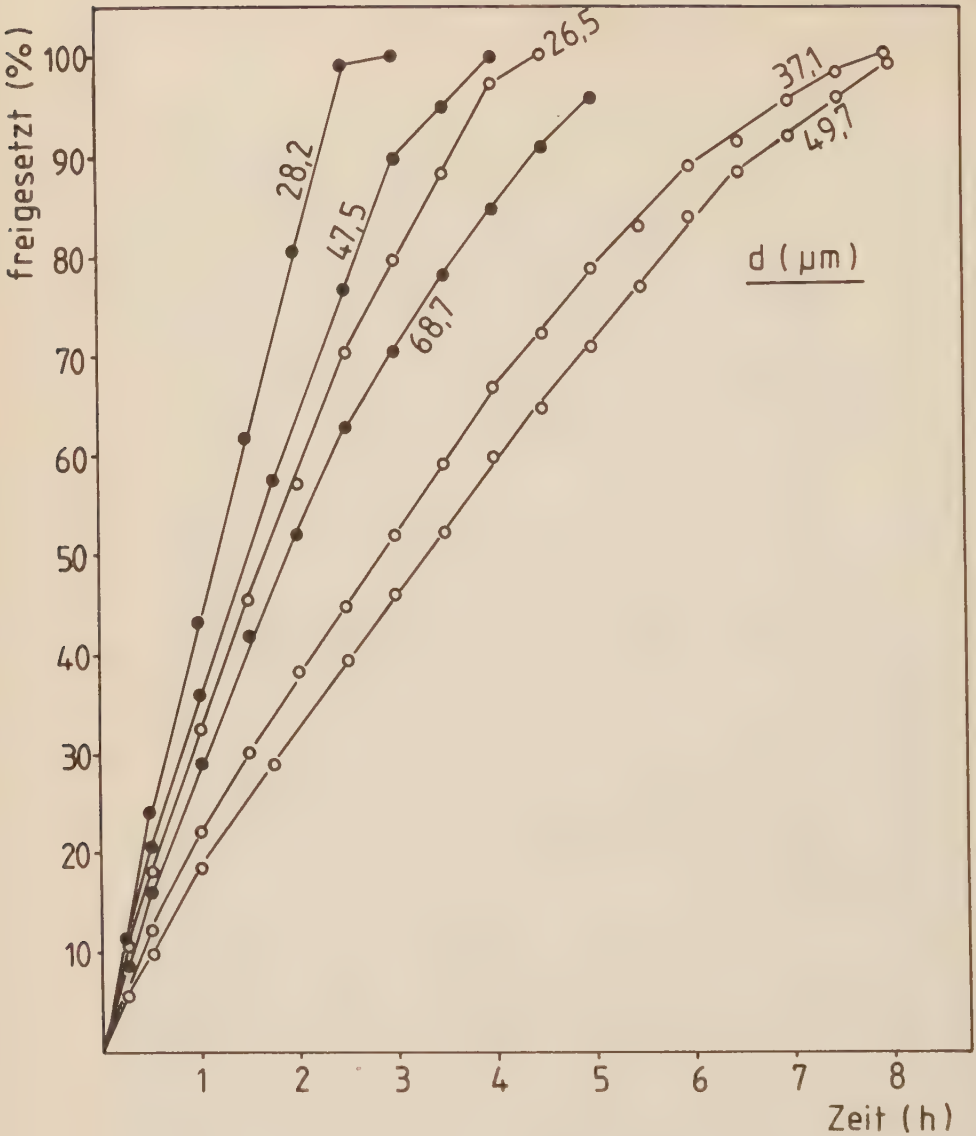


Abb. 38: Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln mit unterschiedlicher Überzugsdicke
Versuchsbedingungen: siehe Abb. 31

○—○ 50% PEG im Überzug
●—● 60% PEG im Überzug

Tab. 19: Vergleich der Freisetzungsparameter von Mikrokapseln mit jeweils gleichem PEG-Gehalt bei unterschiedlicher Schichtdicke

PEG (%)	Theophyllin-Gehalt (%)	M_{MK} (mg)	d (µm)	k_f^o (mg/h)	$P_F \cdot 10^4$ (cm^2/h)
50	83,19	0,949	26,5	52,4	11,16
50	79,14	1.000	37,1	30,1	8,68
50	73,29	1.063	49,7	28,2	10,26
60	82,93	0,958	28,2	84,2	19,12
60	74,82	1,053	47,5	61,5	21,79
60	67,31	1,165	68,7	42,6	20,27

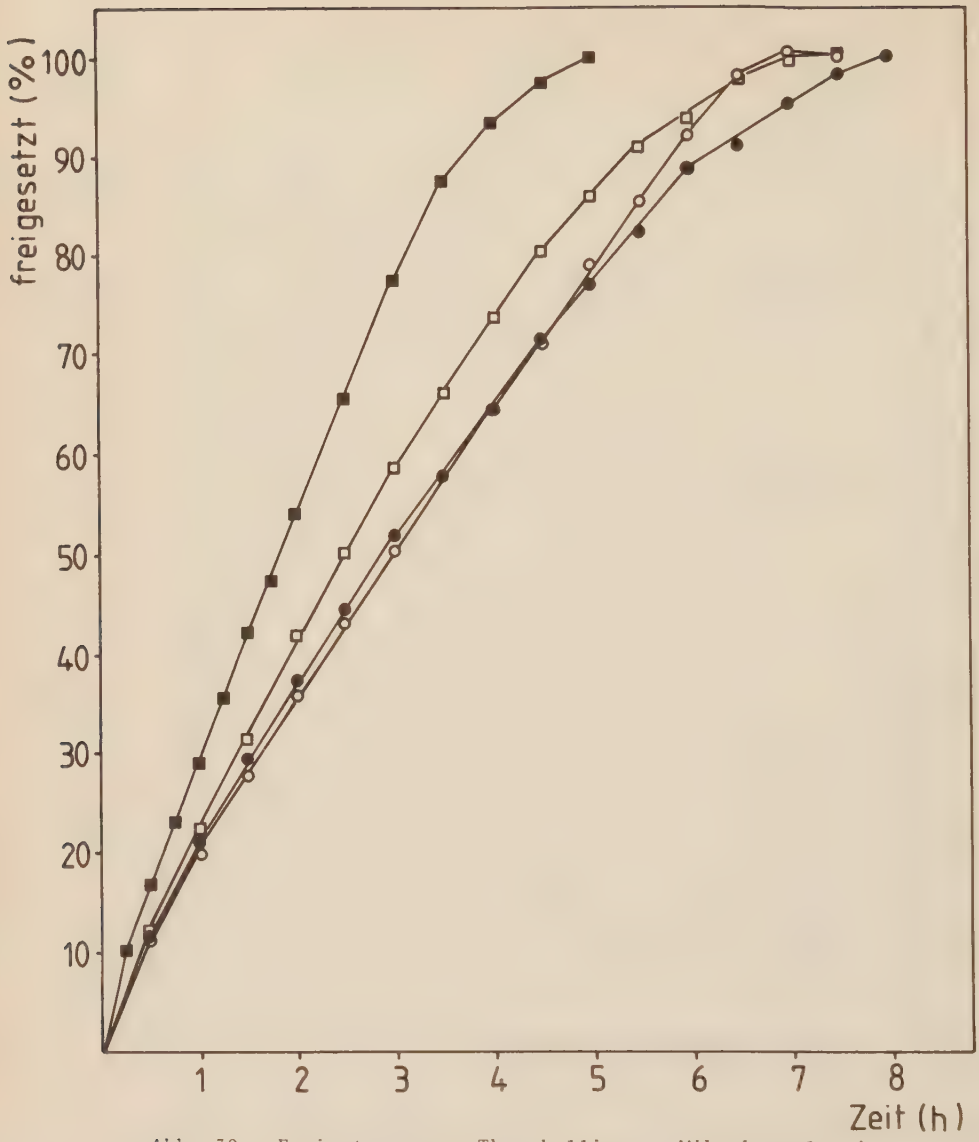


Abb. 39: Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln mit 50% PEG im Überzug (d = 37,1 µm) bei unterschiedlichen Wasserstoffionenkonzentrationen

Versuchsbedingungen: Paddle-E, 80 min^{-1}, 37±1°C

●—● Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1)

○—○ Gastric Fluid USP XIX ohne Enzyme (pH 1,25)

□—□ Phosphatpuffer pH 7,5 (I=0,1)

■—■ Karbonatpuffer pH 9,6 (I=0,1)

berechneten (Abb. 40).

Da sich Theophyllin als schwache Säure im Basischen unter pH-Erniedrigung löst, ist anzunehmen, daß der im Inneren der Mikrokapsel herrschende pH unter dem der äußeren Lösung liegt und die Sättigungslöslichkeit entsprechend verringert ist.

Durch pH-Messung einer gesättigten Theophyllinlösung im Puffer mit pH 9,6 (37°C) bestätigt sich diese Vermutung: Der pH sinkt um 1,5 Einheiten auf 8,1 ab. Unter Berücksichtigung dieses effektiven pH-Wertes entspricht der korrigierte experimentelle Wert dem theoretischen k_f^o-pH-Profil (Abb. 40).

In Tab. 20 sind die experimentellen Permeabilitätskonstanten für die unterschiedlichen pH-Werte aufgeführt. Ihre weitgehende Übereinstimmung bestätigt das Vorliegen von Porendiffusion auch für die Mikrokapselüberzüge.

Tab. 20: Freisetzungsparameter von Theophyllin aus Mikrokapseln mit 50% PEG im Überzug (d= 37,1 µm) in Freigabemedien unterschiedlicher Wasserstoffionenkonzentration
Paddle-E, 80 min^{-1}; 37± 1°C

pH des Puffers	pH in Mikrokapsel	c_s^{pH} (g/100ml)	k_f^o (mg/h)	$P_F \cdot 10^4$ (cm^2/h)
1,25	1,25	1,304	32,0	7,92
4,4	4,4	1,122	29,9	8,62
7,5	7,5	1,417	35,8	8,18
9,6	8,1	2,324	52,2	7,26

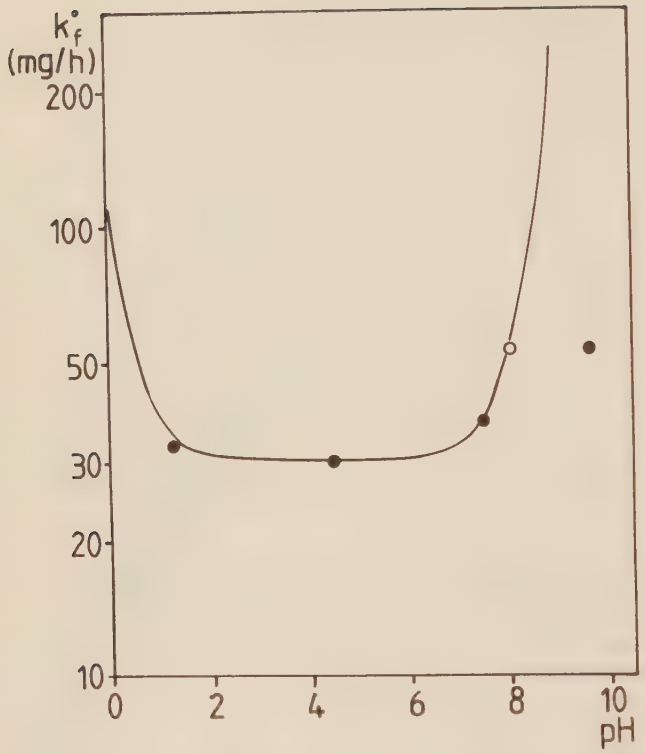


Abb. 40: Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten von Theophyllin in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

Versuchsbedingungen: siehe Tab. 20

——— berechnete Werte

● experimentelle Werte

○ experimenteller Wert nach Korrektur

Als Konsequenz der bisherigen Untersuchungsergebnisse zur Steuerbarkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit beschränken sich die weiteren Prüfungen auf eine Mikrokapselcharge mit 50% PEG im Überzug bei einer Schichtdicke von 37,1 µm. Diese Mikrokapseln weisen einerseits das geforderte In-vitro-Freisetzungsverhalten auf (durchschnittliches k_f^o = 30,1 mg/h), während andererseits eine nach In-vivo-Verabreichung erforderlich werdende Korrektur der Freisetzungsmuster sowohl durch Änderung des PEG-Anteils als auch der Schichtdicke in jeder gewünschten Richtung möglich ist.

2.4 Einfluß der Lagerungszeit

Die bisher beschriebenen Freigabetests erfolgten i.a. innerhalb der ersten vier Tage nach Herstellung der Mikrokapseln. Zur Abklärung des Einflusses der Lagerungszeit wurden Freisetzungsuntersuchungen in dem seit 1.1.1980 offizinellen Dissolution-Tester der USP XX (21, 41, 125) durchgeführt, der im folgenden als "Paddle USP XX" bezeichnet wird.

Zunächst ist der Einfluß der etwas veränderten Freisetzungsapparatur auf die Freigabeprofile zu untersuchen, der, abhängig von der Konzeption der Arzneiform, recht erheblich sein kann (130). Dabei zeigen die Mikrokapseln unter den gewählten Bedingungen in beiden Freigabeapparaturen identisches Verhalten.

Hinsichtlich des Einflusses der Lagerungszeit ergibt sich allerdings eine deutliche Verzögerung der Freisetzung im Verlauf der Lagerung (Tab. 21). Die k_f^o - Werte einer 50% PEG enthaltenden Mikrokapselcharge sind nach 7 Tagen um ca. 3,5%, nach 1-monati-

Tab. 21: Freisetzungsgeschwindigkeit von Theophyllin aus Mikrokapseln in Abhängigkeit von der Lagerungszeit

(Lagerung in dicht verschlossenen Schraubgefäßen bei Raumtemperatur und Raumfeuchte)

	Zeit (Tag)	k_f^o (mg/h)	$P_F \cdot 10^4$ (cm^2/h)	n
Charge I, 50% PEG, d=37,1 µm	3	30,4	8,76	3
	7	29,4	8,45	2
	29	25,7	7,40	1
	150	22,9	6,60	7
	227	22,2	6,40	2
	376	17,4	5,00	3
Charge II, 50% PEG, d=36,2 µm	4	31,6	9,02	3
	145	25,6	7,31	1
	225	25,2	7,19	1
Charge III, 60% PEG, d=28,2 µm	4	84,2	19,11	1
	204	71,6	16,24	1
	227	72,7	16,50	2

ger Lagerung um 15% gegenüber dem ursprünglichen Wert verringert.

Fünf Monate nach Herstellung liegt k_f^o 24% unter dem Anfangswert. Einer Zwischenuntersuchung 227 Tage nach Herstellung zufolge stagniert diese Verlangsamung der Freisetzung zunächst, wohingegen eine Nachprüfung nach Ablauf eines Jahres eine erneute Verringerung von k_f^o auf nunmehr 17,3 mg/h ausweist; das entspricht einer Gesamtabnahme um 43%.

Ähnliches Verhalten zeigt eine weitere Charge mit 50% PEG im Überzug. Demgegenüber wird für Mikrokapseln mit einem PEG-Gehalt von 60% lediglich eine Abnahme der Freisetzungsquote um 15% während 200-tägiger Lagerung beobachtet.

Für zuschlagfreie PMMA-Membranen wird in der Literatur ein erheblicher "Nachhärtungseffekt" während der ersten Lagerungswochen beschrieben (77). Dafür werden die zunächst im Film verbliebenen Lösungsmittelreste verantwortlich gemacht, die eine initiale Permeabilitätserhöhung bedingen. Erst nach ihrem allmählichen Abdiffundieren während der Lagerung stellt sich die endgültige Permeabilität der Membranen ein.

Für die vorliegenden Ethylcellulose-PEG-Überzüge ist ein derartiger Mechanismus in Anbetracht des Untersuchungszeitraums von über einem Jahr und des hohen Dampfdrucks von Chloroform kaum denkbar.

Auch kann eine Veränderung im Inneren der Mikrokapsel, die zu verlangsamter Auflösung des Theophyllins führt, für die Verringerung von k_f^o nicht verantwortlich gemacht werden, da die Freisetzungskinetik unverändert nullter Ordnung ist.

Die Vermutung liegt vielmehr nahe, daß es zu Strukturänderungen innerhalb des Überzugs kommt. Diese gehen jedoch nicht mit einer Verminderung des eluierbaren PEG-Anteils einher, wie in einer abschließenden Untersuchung zur PEG-Freisetzung festgestellt wurde.

Diesen Ergebnissen zufolge bedarf die Problematik der Lagerungsinstabilität noch weiterer gründlicher Aufklärung.

2.5 Untersuchung von apparativen und methodisch bedingten Einflußgrößen

2.5.1 Rührgeschwindigkeit

Im Falle isolierter Membranen erwies sich die Diffusionsgeschwindigkeit abhängig von der Umpumpgeschwindigkeit (Untersuchungsbereich: 3 bis 16 ml/min.). Daher wird das Freisetzungsverhalten der Mikrokapseln in der USP-XX-Apparatur für verschiedene Umdrehungszahlen der Rühreinrichtung untersucht.

Im Drehbereich von 60 bis 150 Umdrehungen pro Minute erfolgt die Freisetzung mit gleichbleibender Geschwindigkeit, bei 30 Umdrehungen sinkt sie um 7% ab (Abb. 41).

Im Gegensatz dazu ist die Auflösungsgeschwindigkeit von Feststoffen mit der Rührfrequenz korrelierbar (86, 107, 153). Eine Erhöhung der Rührgeschwindigkeit verringert dabei die Dicke der adhärierenden Schicht bis auf einen Minimalwert (107, 153).

Im Falle der vorliegenden Mikrokapseln beweisen die Freisetzungstests die Drehzahlunabhängigkeit der Freisetzung, soweit die

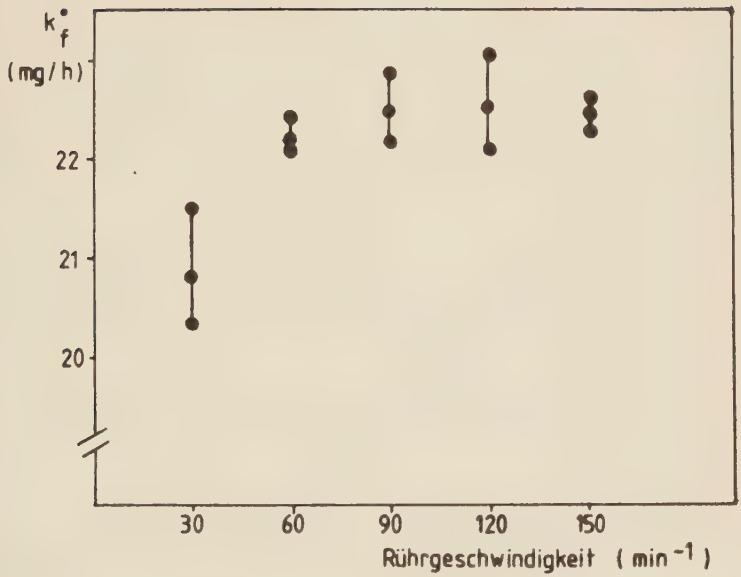


Abb. 41: Einfluß der Rührgeschwindigkeit auf die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante k_f^o von Theophyllin aus Mikrokapseln mit 50% PEG im Überzug (d = 37,1 µm)

Mittelwerte mit Variationsbreiten; Versuchsanzahlen zwischen 3 und 9

Versuchsbedingungen: Paddle USP XX;
Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1),
37±0,5°C, V = 1000 ml

Eingesetzte Mengen: Die 217 mg Theophyllin entsprechenden Mikrokapselmengen

Rührintensität eine homogene Durchmischung des Freigabemediums gewährleistet. Bei den angewandten Umdrehungszahlen stellt die adhärierende Schicht praktisch keine Diffusionsbarriere für den Arzneistoff während des gesamten Freisetzungsablaufs dar. Erst bei noch niedrigeren Drehzahlen wächst die adhärierende Schicht so stark an, daß sie die Liberation verzögert.

Es ist somit anzunehmen, daß die Freisetzungsverläufe in unterschiedlichen Apparaturen bzw. bei unterschiedlichen Agitationsparametern übereinstimmen, solange die Agitationsintensität nicht extrem gering ist.

Das bestätigt sich durch Freisetzungstests in der NF-XIV-Apparatur [+].

Die Freigabeprofile der Mikrokapseln nach beiden Methoden weichen kaum voneinander ab (Abb. 42). Dies läßt erwarten, daß das In-vivo-Freigabeverhalten auch durch inter- und intraindividuelle Unterschiede von Peristaltik und Motilität das Gastro-Intestinaltrakts nur unmaßgeblich beeinflußbar ist.

2.5.2 Freigabelösung

Die Zusammensetzung der Freigabelösung beeinflußt unter Umständen die Freisetzung, auch wenn der pH-Wert festgelegt ist. So können z.B. unterschiedliche Ionenstärken die Freisetzungsgeschwindigkeit verändern, wenn die Löslichkeit des Arzneistoffs oder die Eigenschaft des Überzugsmaterials verändert wird. Ebenso ist an einen Einfluß von grenzflächenaktiven oder viskosi-

---

[+] "Timed-Release Tablets and Capsules - in-vitro-test procedure"

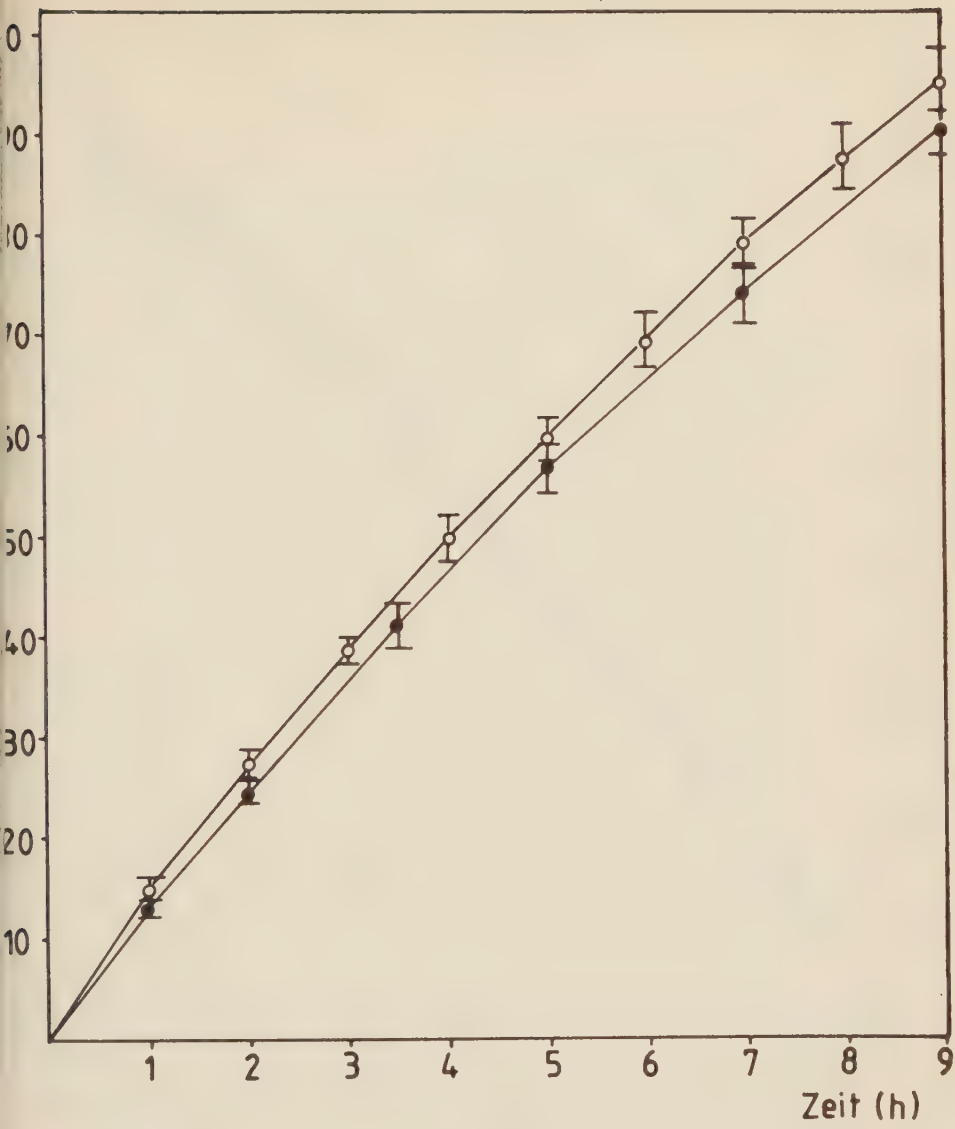


Abb. 42: Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln mit 50% PEG im Überzug (d = 37,1 µm)

Versuchsbedingungen: Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1)
37±0,5°C

●—● Apparatur nach NF XIV, 40 min^{-1} (n=6)

○—○ Paddle USP XX, 90 min^{-1} (n=9)

Mittelwerte mit Standardabweichungen

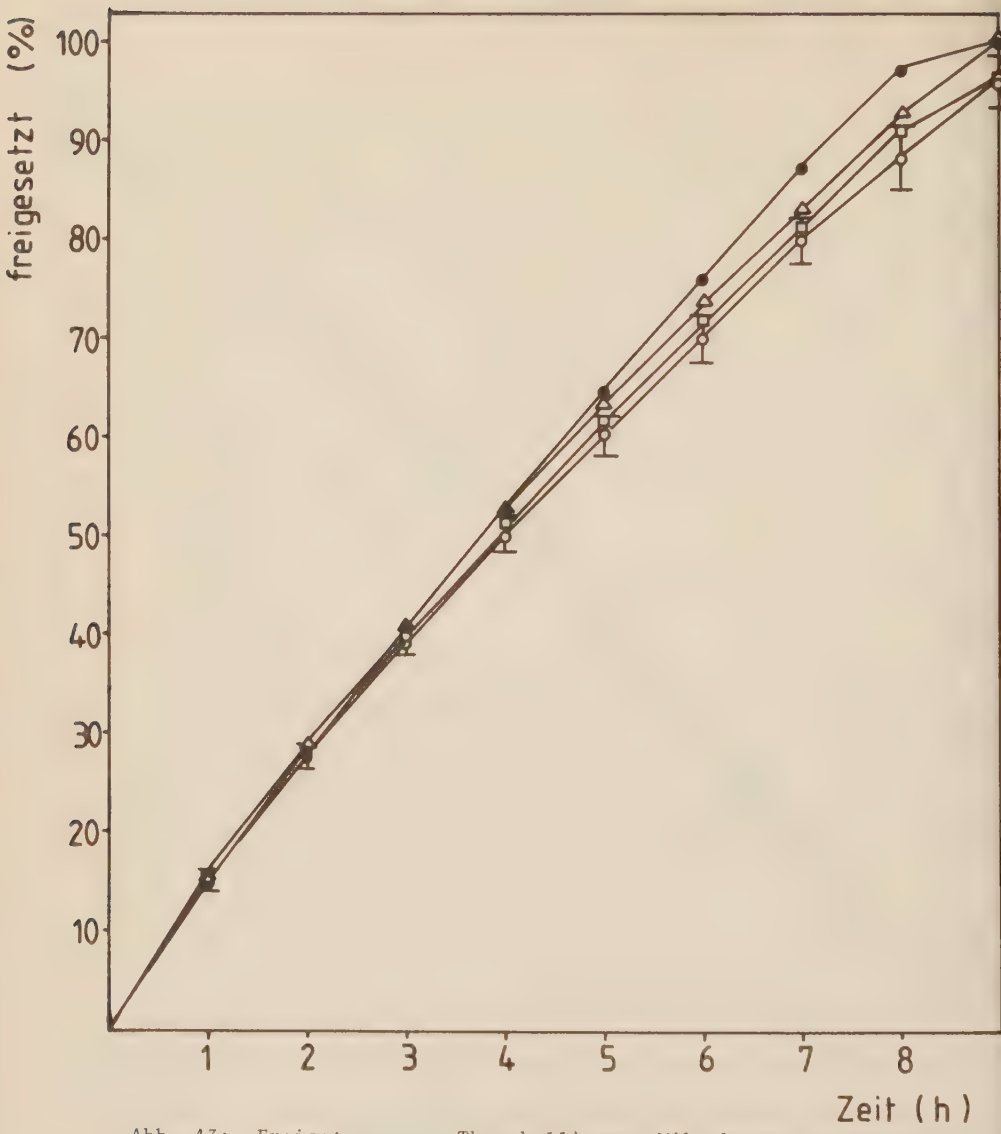


Abb. 43: Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln mit 50% PEG im Überzug (d = 37,1 µm) in unterschiedlichen Freigabelösungen

Versuchsbedingungen: Paddle USP XX, 90 min^{-1}; 37±0,5°C

- ○—○ Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1), Mittelwerte mit Standardabweichungen, n = 9
- □—□ Formiatpuffer mit 70 mg PEG-2200-Stearat/l
- ●—● Puffer pH 4,5 nach NF XIV
- △—△ Freigabemedien nach USP XIX (Gastric-Fluid 2h; Intestinal Fluid 7h)

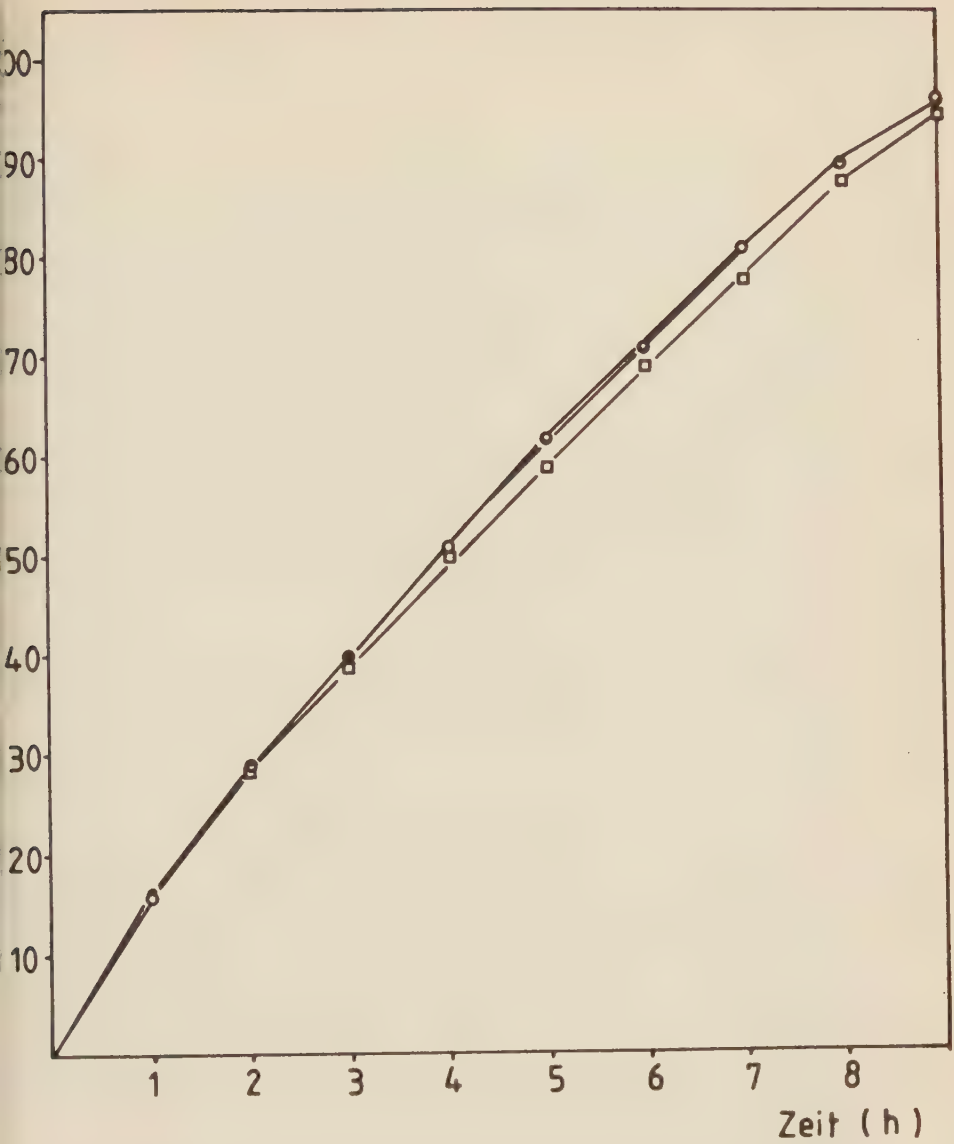


Abb. 44: Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln mit 50% PEG im Überzug (d = 37,1 µm) bei unterschiedlicher Ionenstärke des Freigabemediums (KCl-Zusatz)
Versuchsbedingungen: Paddle USP XX, 90 min^{-1};
Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1);
37±0,5°C; V = 1000 ml

●—● I = 0,1
○—○ I = 0,15
□—□ I = 0,2

tätserhöhenden Substanzen zu denken.

Für die vorliegenden Mikrokapseln gilt:

Die Freisetzung ist unabhängig von Elektrolyt- und von Tensidzusatz (Abb. 43, 44). Da das Hüllmaterial nur sehr begrenzt quillt (vgl. II.2.4), die Auslauggeschwindigkeit des PEG von Elektrolyten i.a. nicht beeinflußt wird (identisches Freisetzungsverhalten von PEG in Puffern unterschiedlicher Zusammensetzung (120)), und die Sättigungslöslichkeiten von Theophyllin bei den untersuchten Ionenstärken von 0,1 bzw. 0,15 sowie 0,2 praktisch übereinstimmen, ist ein derartiger Einfluß nicht zu erwarten [+].

Wegen der guten Benetzbarkeit der Mikrokapseln wirkt sich eine Erniedrigung der Oberflächenspannung in den physiologischen Bereich von 35 - 50 · 10^{-5} Ncm^{-1} ebenfalls nicht auf das Freigabeverhalten aus (Abb. 43).

Wird die Viskosität des Freigabemediums durch Zusatz von verschiedenen Methylcellulosen erhöht, hat dies eine geringfügige Verringerung der Liberationsgeschwindigkeit zur Folge. Nach Gl. 72 ist der Diffusionskoeffizient zur Viskosität des Mediums umgekehrt proportional. Kommen jedoch organische Hydrogelbildner als Viskosierungsmittel zum Einsatz, erniedrigt sich die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante nicht im Verhältnis der gemessenen Viskositäten.

[+] Die Freigabegeschwindigkeit bleibt ebenso von einem Pufferwechsel (Puffer pH 4,5 nach NF XIV) weitgehend unbeeinflußt (Abb. 43).

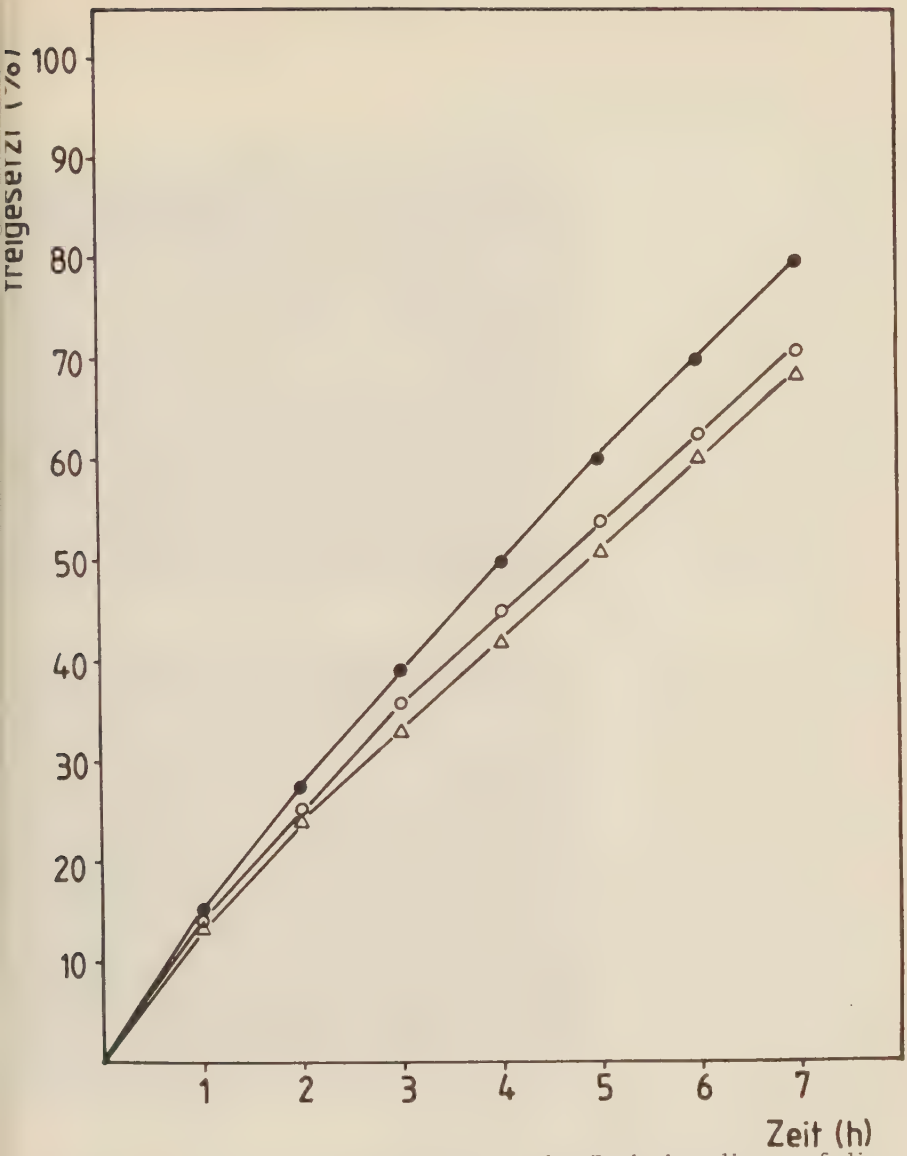


Abb. 45: Einfluß der Viskosität des Freigabemediums auf die Freisetzungsgeschwindigkeit von Theophyllin aus Mikrokapseln
Versuchsbedingungen: siehe Abb. 44

●—● ohne Zusatz (η_{rel} = 1,0)
○—○ mit 1% MH 50 (η_{rel} = 4,2)
△—△ mit 1% MH 300 (η_{rel} = 13,8)

Bei Freigabemedien mit Viskositätsverhältniszahlen von 1 : 4,2 : 13,8 resultieren k_f^o - Werte im Verhältnis 1 : 0,87 : 0,82 (Abb. 45). Dabei ist zu berücksichtigen, daß für den Einfluß der Viskosität auf die Diffusionsvorgänge nicht die gemessene makroskopische, sondern die mikroskopische Viskosität maßgeblich ist (31, 135). Die 1%igen Lösungen von Methylcellulosen mit unterschiedlichen Molekulargewichten (MH 50; MH 300) stellen Sole bzw. Hydrogele dar, in deren wäßriger Phase der Diffusionskoeffizient weitgehend unverändert ist. Allerdings kann die erhöhte makroskopische Viskosität die adhärierende Schicht an den Mikrokapseln vergrößern und im selben Ausmaß k_f^o verringern (31).

Das nur geringe Ausmaß der Freisetzungsbeeinflußung durch Elektrolyte, Viskosierungsmittel und Tenside in vitro läßt für das In-vivo-Freisetzungsverhalten erwarten, daß die Liberation des Arzneistoffs weitgehend unabhängig von der aufgenommenen Nahrung erfolgt.

V. Herstellung und Überziehen von Theophyllin-Granulat; In-vitro-Freisetzung

Unter Zugrundelegung von Pellet-Rezeptur 3 erfolgt Herstellung von Theophyllin-Granulaten mit Partikeldurchmessern von ca. 1 mm (Erweka-Granulierer). Diese Granulate werden wie die Pellets mit 50% PEG enthaltenden Ethylcellulosefilmen überzogen. Das Freigabeverhalten dieser überzogenen Granula wird in der USP-XX-Apparatur entsprechend den Mikrokapseln getestet.

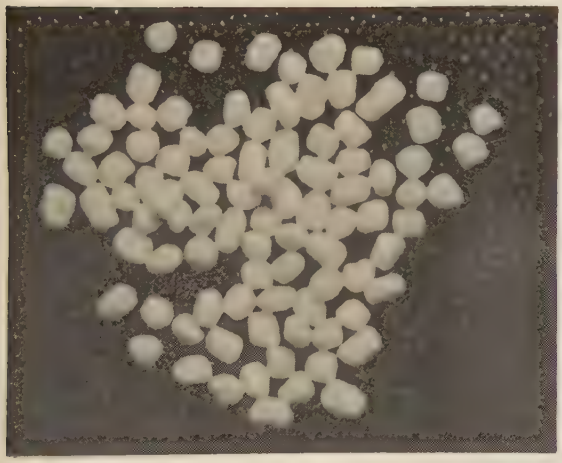


Abb. 46:

Pellets
Fraktion 800 - 1200 µm

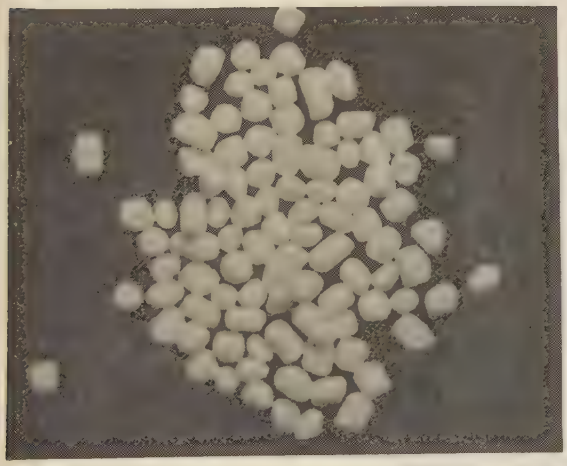


Abb. 47:

Mikrokapseln
(=überzogene Pellets)
Fraktion 800-1200 µm

Abb. 46 - Abb. 50: Unter Zugrundelegung von Rezeptur 3 hergestellte Arzneistoffträger (Pellets, Granula bzw. Mikrokapseln)

Abb. 48:

Sieb-Preßgranulat
Fraktion 800 - 1600 µm

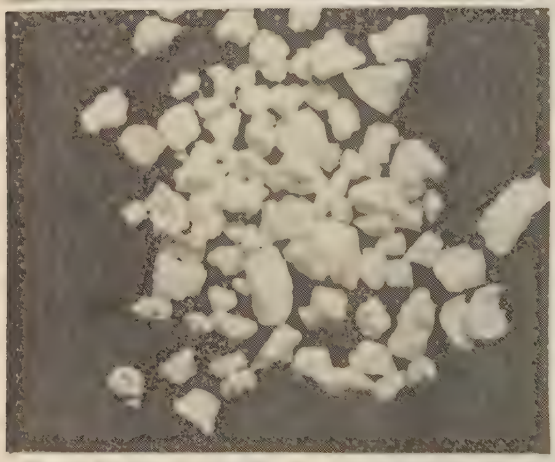


Abb. 49:

Brikettgranulat
Fraktion 800 - 1600 µm

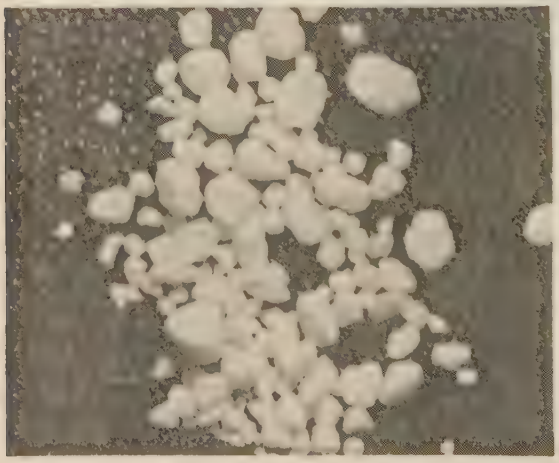


Abb. 50:

Überzogenes Brikett-
granulat
Fraktion 315 - 1600 µm

Diese Untersuchung soll zeigen, ob im Marumerizer-Verfahren hergestellte Pellets anderen Arzneistoffträgern überlegen sind bezüglich

- Einheitlichkeit der Freigabekinetik
- Reproduzierbarkeit des Sprühverfahrens
- Differenzierbarkeit bzw. Steuerbarkeit der Freigabemuster
- Ökonomisierung des Kern-Überzug-Verhältnisses.

Die Verarbeitung von Theophyllin in Form eines Sieb-Preßgranulats ergibt stäbchenförmige Partikel (Abb. 48) von großer Oberflächenrauhheit und niedriger Schüttdichte (0,29 g/ml). Die unzureichende mechanische Belastbarkeit läßt eine Weiterbehandlung in der Wirbelschicht nicht zu.

Dafür eher geeignet erweist sich ein Brikettgranulat, hergestellt durch Kompaktierung der Pulvermischung nach Rez. 3 und anschließendem Zerkleinern und Fraktionieren. Die Schüttdichte ist wesentlich höher (0,56 g/ml), liegt aber immer noch unter der des Marumerizer-Produktes (0,74 g/ml). Trotz der Fraktionierung fallen in Form und Größe sehr uneinheitliche Granula an (Abb. 49); der Abrieb in der Wirbelschicht ist groß.

Das Brikettgranulat wird unter gleichen Versuchsbedingungen wie die Pellets kontinuierlich besprüht. Nach 5, 10, 15, 20 und 25 Minuten [+)] werden Proben entnommen, in Fraktionen von 315 - 800 bzw. 800 - 1600 µm aufgeteilt, auf Vollständigkeit

---

[+)] 25 Minuten Sprühdauer entspricht vollständiger Versprühung der eingesetzten Lösungsmenge, die in Menge und Feststoffanteil mit der zur Besprühung von Pellets verwendeten Lösung übereinstimmt.

des Überzugs geprüft und auf ihr Freisetzungsverhalten hin untersucht.

Dies führt zu folgenden Ergebnissen:

1. Ein weitgehend geschlossener Überzug kann bei der groben Fraktion erst nach mindestens 10 Minuten erreicht werden. Bei der Feinfraktion bleibt die Umhüllung auch nach 25 Minuten unvollständig.

2. Dementsprechend überlagern sich bei der Freisetzung Lösungs- und Diffusionskinetik. Eine Differenzierung der Freigabeprofile ist bei der Feinfraktion nahezu unmöglich (Abb. 51).

3. Die unregelmäßigen Partikeloberflächen verursachen große Variationen der Überzugsdicken und mit mangelhafter Reproduzierbarkeit des Verfahrens ist daher zu rechnen.

4. Trotz gleicher Gesamtauftragsmenge erfolgt die Freigabe schneller als bei den Mikrokapseln mit sphärischen Kernen. An Stellen besonders geringer Filmdicke (Kanten, Spitzen) reißen die Überzüge auf, wie durch mikroskopische Betrachtung der ausgelaugten Hüllen nachzuweisen ist. Das führt zu stärkeren Abweichungen vom rein diffusionskontrollierten linearen Freisetzungsverlauf (Abb. 51, 52).

5. Im Verlauf des Besprühens werden die Partikel unter beträchtlichen Abriebverlusten (=Feinfraktion) ausgerundet und die Überzüge einheitlicher. Es müßte mehr Polymerenmaterial eingesetzt werden als bei sphärischen Partikeln, um die gleiche Verzögerung der Freisetzung zu erzielen.

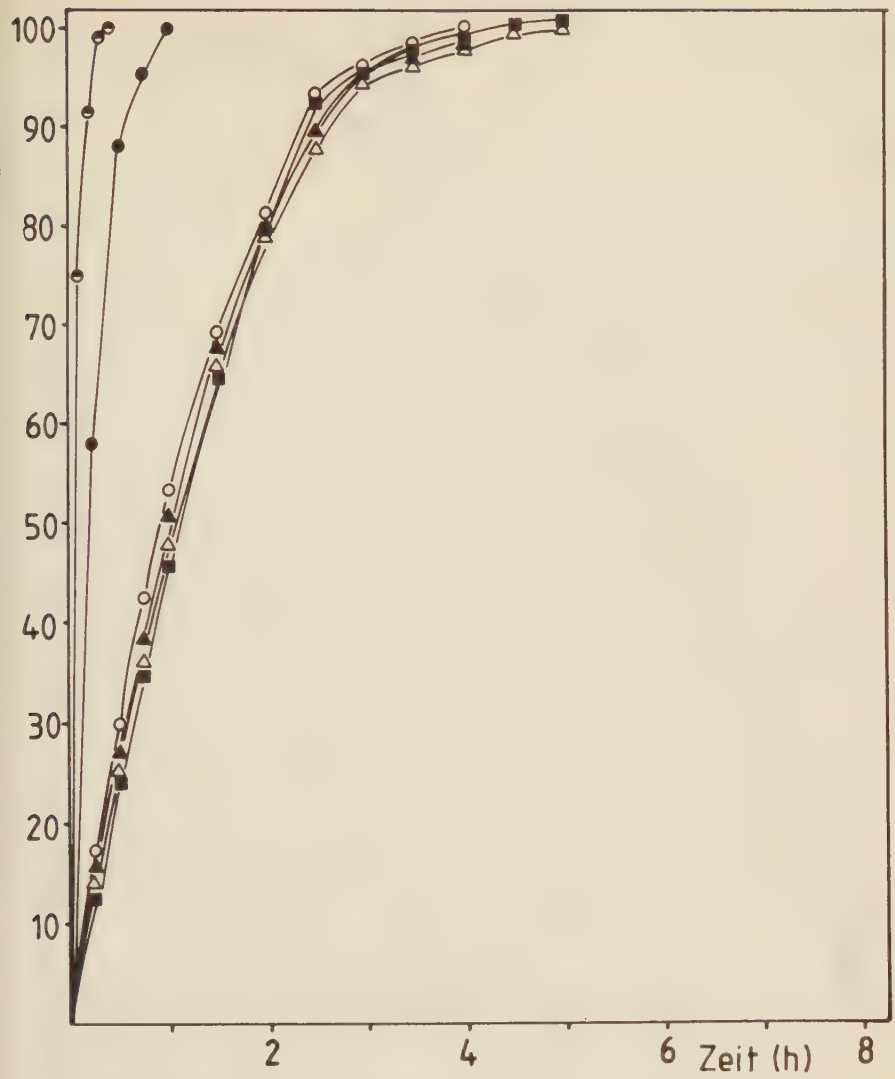


Abb. 51: Freisetzung von Theophyllin aus überzogenen Brikettgranula (Fraktion 315 - 800 µm) bei unterschiedlichen Auftragmengen (Ethylcellulose mit 50% PEG)
Versuchsbedingungen: siehe Abb. 44

○—○ unbesprüht; ●—● Sprühdauer: 5 min; ○—○ 10 min;
▲—▲ 15 min; △—△ 20 min; ■—■ 25 min;

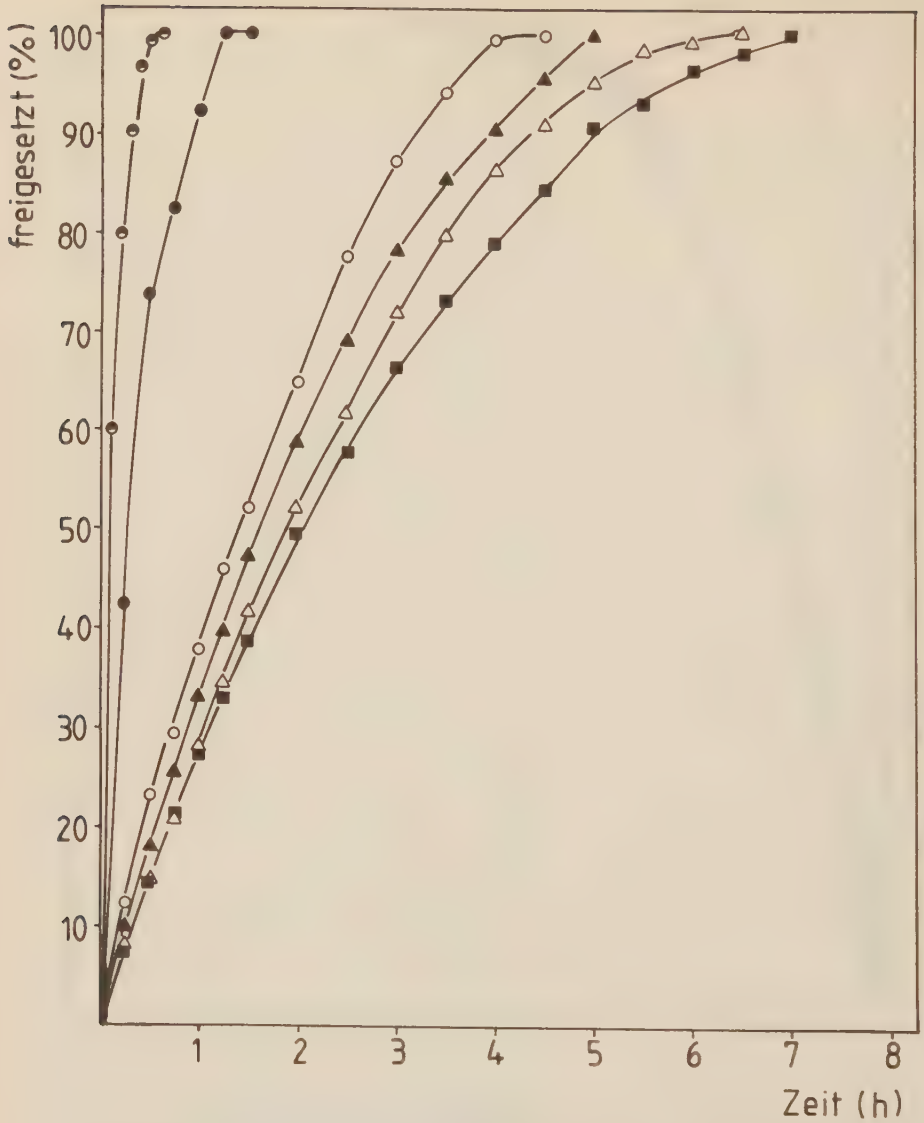


Abb. 52: Freisetzung von Theophyllin aus überzogenen Brikettgranula (Fraktion 800 - 1600 µm) bei unterschiedlichen Auftragsmengen (Ethylcellulose mit 50% PEG)
Versuchsbedingungen: siehe Abb. 44

unbesprüht; Sprühdauer: 5 min; 10 min; 15 min; 20 min; 25 min;

VI. In-vivo-Untersuchung der Arzneiform

1. Allgemeines

Nach Erstellung der angestrebten In-vitro-Freisetzungsprofile der Arzneiform soll untersucht werden, inwieweit dieses Liberationsverhalten auf physiologische Verhältnisse übertragbar ist (In-vitro-/In-vivo-Korrelation). Gleichermaßen muß getestet werden, ob sich die Arzneiform hinsichtlich des Ausmaßes ihrer Bioverfügbarkeit (BV) als zufriedenstellend erweist.

Zunächst wurden 350 mg Theophyllin in Form einer Lösung an 7 Probanden verabreicht. Über einen Zeitraum von 24 Stunden erfolgte Ermittlung der Arzneistoffkonzentrationen im Plasma mittels Radio-Immun-Assay [+)]. Anschließend wurden dieselben Probanden mit der Depotarzneiform behandelt [++)] und die Plasmaspiegel über 48 Stunden verfolgt.

Die Auswertung der Daten nach Applikation der Lösung erfolgt durch Kurvenanpassung ("Fit") am Analogrechner und ergibt die probandenspezifischen pharmakokinetischen Parameter von Theophyllin. Daraus lassen sich die zusätzlichen arzneiformspezifischen Parameter wiederum durch Analogrechner-Fits unter Zugrundelegung der vorher bestimmten Mikrokonstanten ermitteln. Die resultierenden Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten in vivo werden den In-vitro-Konstanten gegenübergestellt.

[+)] Die Durchführung erfolgte im Rahmen eines Projektes der Firma Klinge Pharma, München. Bei Herrn Dr. F.Stanislaus bedanke ich mich herzlich.

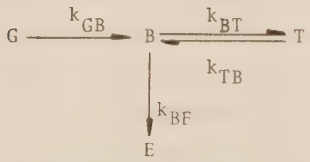
[++)] Hartgelatine-Steckkapsel mit 350 mg Gesamttheophyllin, davon 133 mg pelletisiert (= D_i), 217 mg mikroverkapselt (= D_m).

Vergleich der Flächen unter den Plasmaspiegelkurven (AUC) nach Applikation der Lösung und der Depotarzneiform ergibt die relative Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs aus der Depotarzneiform gemäß

$$\text{rel. BV} = \frac{\text{verfügbare Menge (Depotarzneiform)}}{\text{verfügbare Menge (wäßrige Lösung)}} = \frac{\text{AUC (Depot)}}{\text{AUC (wäßr.Lösung)}}$$

2. Biologisches Modell nach peroraler Verabreichung einer Theophyllin-Lösung

Zahlreiche Veröffentlichungen behandeln die Pharmakokinetik von Theophyllin. Während etliche Arbeiten ein Ein-Kompartiment-Modell als biologisches Modell zugrundelegen (47, 52, 64, 148), wird vielfach auch ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell diskutiert (65, 79, 87, 99). Demzufolge hätte nach Applikation einer Lösung Modell VI Gültigkeit:



Mod. VI

G ist die Arzneistoffmenge im Gastrointestinaltrakt, B die Arzneistoffmenge im zentralen ("Blut"-) Kompartiment, T die Menge in einem peripheren (extravasalen) Kompartiment und E ist die gesamte eliminierte Substanzmenge, so daß gilt:

$$G_o = G + B + T + E = E_\infty \qquad \text{Gl. 73}$$

Die Mikrokonstanten beschreiben den Transfer des Arzneistoffs zwischen den einzelnen Kompartimenten gemäß 1. Ordnung. Dabei gelten folgende Differentialgleichungen:

$$\frac{dG}{dt} = - k_{GB} \cdot G \quad ^{+)} \qquad \text{Gl. 74}$$

$$- \frac{dB}{dt} = (k_{BT} + k_{BE}) \cdot B - k_{TB} \cdot T - k_{GB} \cdot G \qquad \text{Gl. 75}$$

$$\frac{dT}{dt} = k_{BT} \cdot B - k_{TB} \cdot T \qquad \text{Gl. 76}$$

$$\frac{dE}{dt} = k_{BE} \cdot E \qquad \text{Gl. 77}$$

Die im zentralen Kompartiment befindliche Arzneistoffmenge kann somit durch folgende triexponentielle Gleichung beschrieben werden:

$$B = A' \cdot e^{-\alpha t} + B' \cdot e^{-ßt} - C' e^{-k_{GB} \cdot t} \qquad \text{Gl. 78}$$

Dabei stellen α und ß die Hybridkonstanten der Distribution bzw. Elimination dar.

Die ermittelten Plasmaspiegel der Probanden weisen auf ein offenes Zwei-Kompartiment-Modell hin; der anfänglich steiler abfallende Teil der Kurve nach Erreichen des Plasmaspiegel-

---

+) Bei den vorangegangenen Simulierungen am Ein-Kompartiment-Modell wurde die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante mit k_a bezeichnet.
k_{GB} und k_a sind identisch.

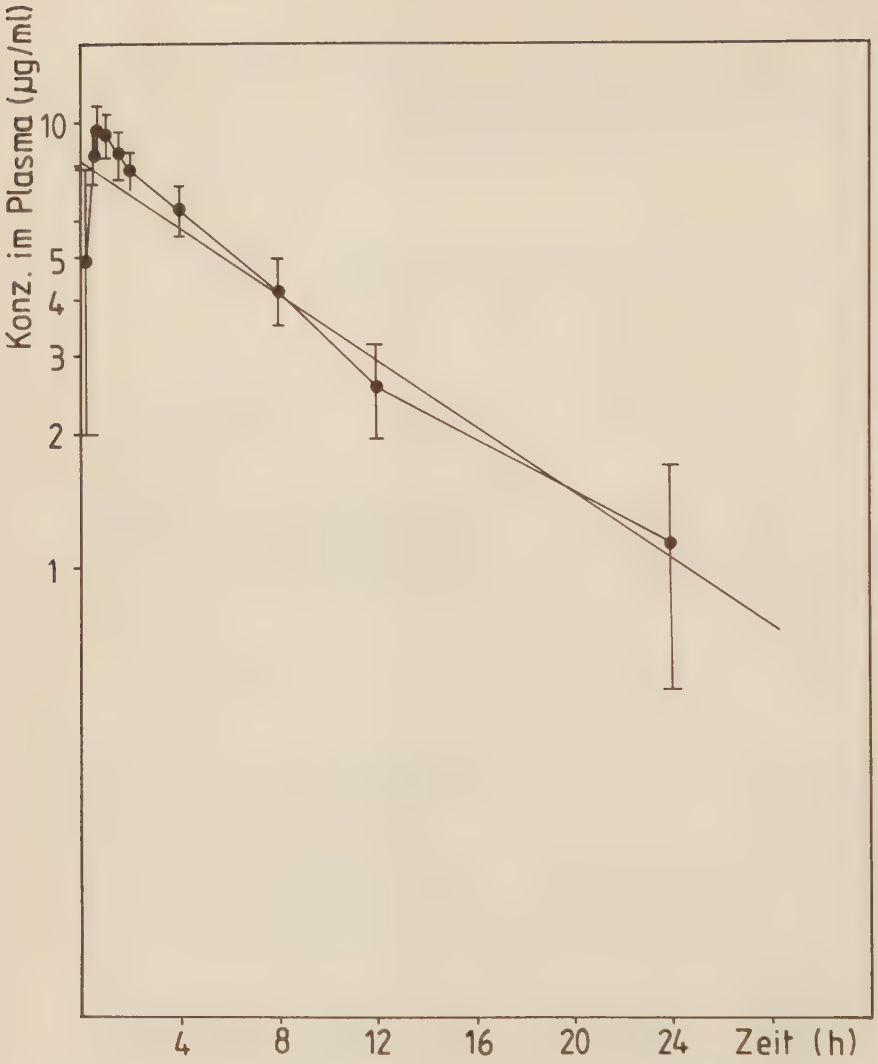


Abb. 53: Mittelwerte (mit Standardabweichungen) der Plasmakonzentrationen von sieben Probanden nach peroraler Applikation von 350 mg Theophyllin als Lösung; eingezeichnete Gerade = Regressionsgerade zur graphischen Ermittlung von ß

maximums repräsentiert Resorptions- und Distributionsphase, der terminale Teil entspricht der Eliminationsphase. Extrapoliert man diese Gerade, schneidet sie die Blutspiegelkurve (Abb. 53). Demzufolge liegen Resorptions- und Verteilungsgeschwindigkeit in etwa gleicher Größenordnung bei wesentlich langsamerer Elimination (34), und der Verteilungsvorgang läuft mindestens gleichschnell ab wie die Resorption:

$$\alpha \geq k_{GB} \gg \beta$$

Bei deutlich schnellerer Distribution gegenüber der Resorption reduziert sich das Zwei-Kompartiment-Modell zu einem augenscheinlichen Ein-Kompartiment-Modell (vgl. Proband 2, Abb. 55). Wenn $k_{GB} \gg \alpha \gg \beta$, können die Konstanten k_{GB} und α durch sukzessives Abschälen aus den Konzentrations-Zeit-Profilen ermittelt werden (34, 80). Bei den vorliegenden Blutspiegeln ist dies nicht möglich. Es wird daher eine Anpassung von Kurvenverläufen an die experimentellen Werte bei Vorgabe des entsprechenden biologischen Modells mittels Analogrechner vorgenommen.

2.1 Ermittlung der Konstanten

Nach optimaler Anpassung können die Zahlenwerte der Mikrokonstanten bei geeigneter Skalierung des Rechners direkt abgelesen werden (Tab. 22). Um zu verdeutlichen, daß die aus einem Zwei-Kompartiment-Modell resultierenden Fits den experimentellen Werten besser entsprechen als die aus einem Ein-Komparti-

ment-Modell, werden die jeweils optimierten Kurvenverläufe in Abb. 54 - 60 bezüglich ihrer Residuen miteinander verglichen. Bei der Mehrzahl der Probanden (Nr. 1, 3, 5, 6, 7) sind speziell im Zeitabschnitt von 2 bis 4 Stunden sowie beim 24-Stunden-Wert die Abweichungen der Meßdaten vom simulierten Kurvenverlauf für das Zwei-Kompartiment-Modell geringer als beim Ein-Kompartiment-Modell. Die Kinetik von Proband 2 läßt sich mit beiden Modellen beschreiben; hierbei beträgt α das 2,4-fache von k_{GB}.

Die "Overall-Eliminationsgeschwindigkeitskonstante" ß [+)] ist für die vorliegenden Plasmaspiegel sowohl graphisch bestimmbar (α, $k_{GB} \gg$ ß) als auch aus den Mikrokonstanten der Analogrechner-Fits nach Gl. 79 zu errechnen (34):

$$ß = \frac{k_{BE}}{1 + \frac{k_{BT}}{k_{TB}}} \qquad \text{Gl. 79}$$

Bei der graphischen Ermittlung wird die Steigung $S_ß$ der terminalen Regressionsgeraden im halblogarithmischen Raster bestimmt (Abb. 53):

$$S_ß = -\frac{ß}{2,303} \quad \text{bzw. } ß = -2,303 \cdot S_ß \qquad \text{Gl. 80}$$

In Tab. 22 sind die rechnerisch und graphisch bestimmten ß-Werte der Probanden aufgelistet. Die Übereinstimmung ist in allen

---

+) ß ist identisch mit k_e beim Ein-Kompartiment-Modell

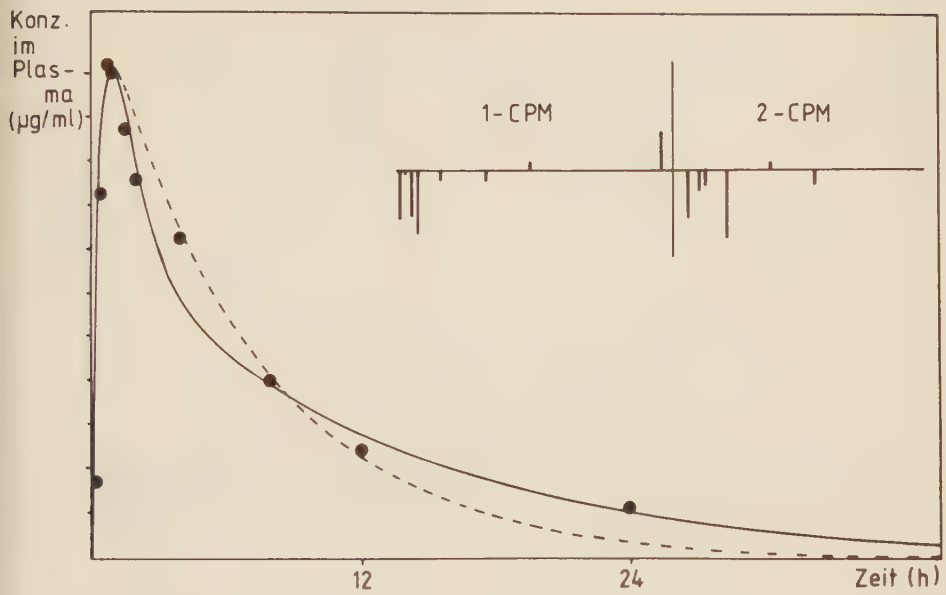


Abb. 54: Proband 1

Abb. 54 - Abb. 60: Analogrechneranpassungen der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven an die Meßdaten (●) von sieben Probanden nach Verabreichung von 350 mg Theophyllin als Lösung mit Angabe der Residuen

----- Auswertung nach 1-Kompartiment-Modell (1-CPM)

——— Auswertung nach 2-Kompartiment-Modell (2-CPM)

Pharmakokinetische Parameter: siehe Tab. 22

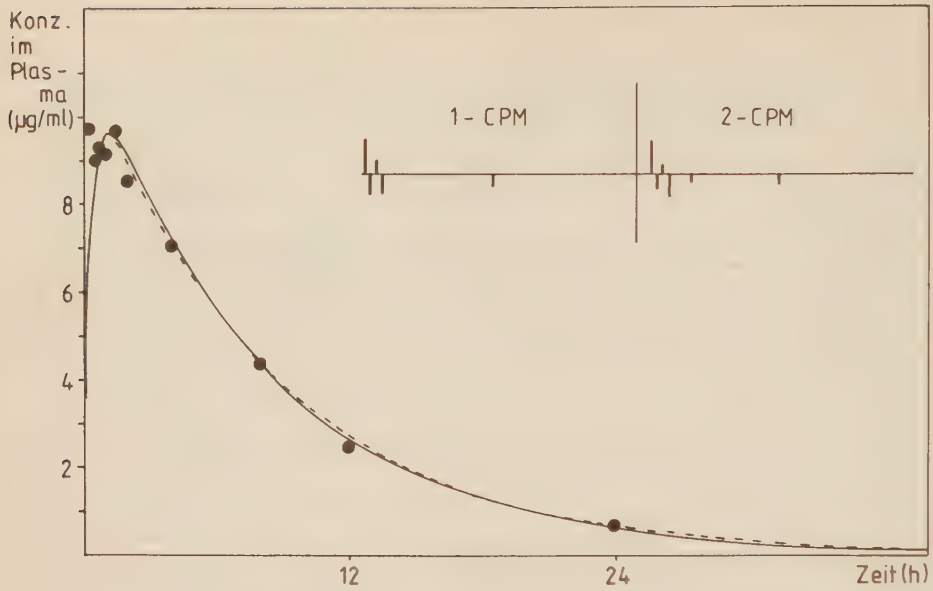


Abb. 55: Proband 2

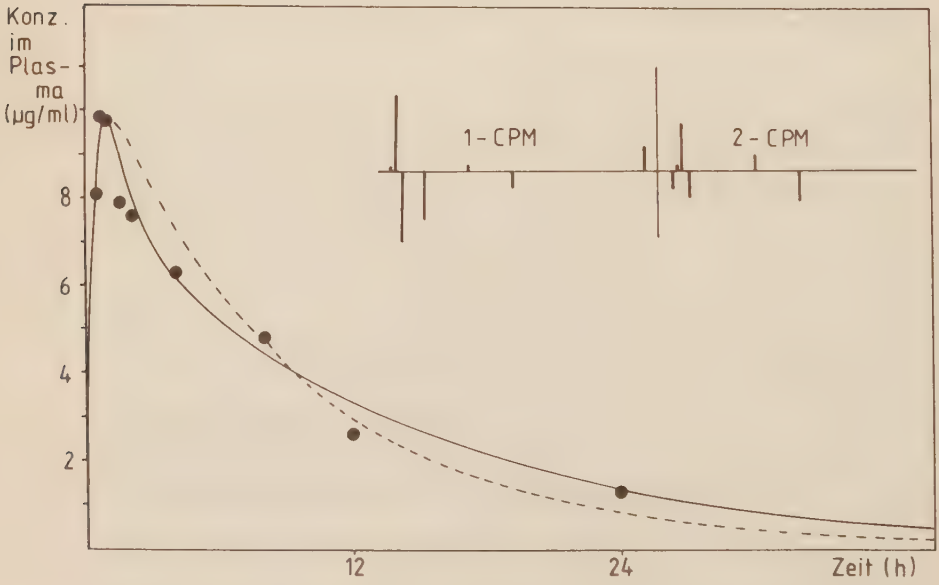


Abb. 56: Proband 3

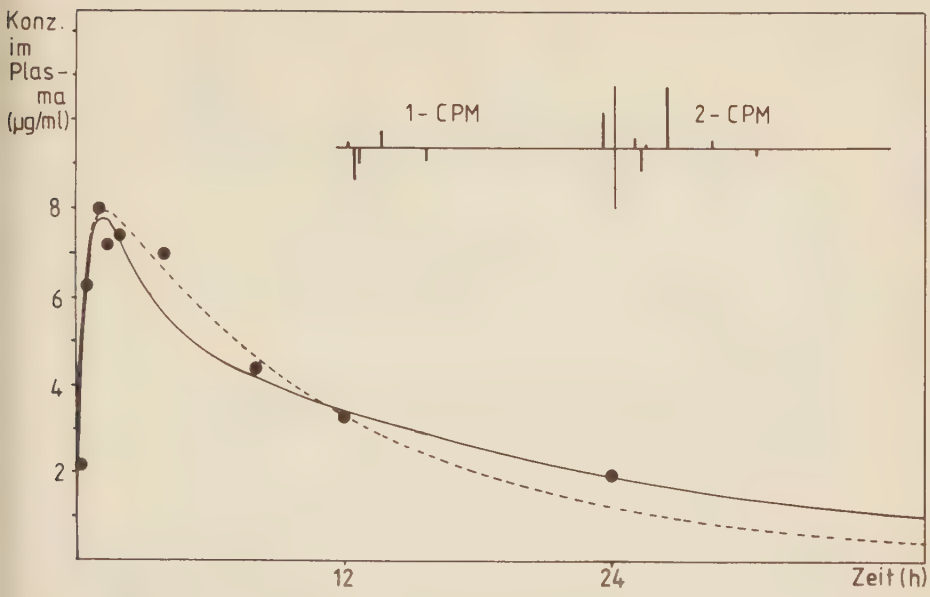


Abb. 57: Proband 4

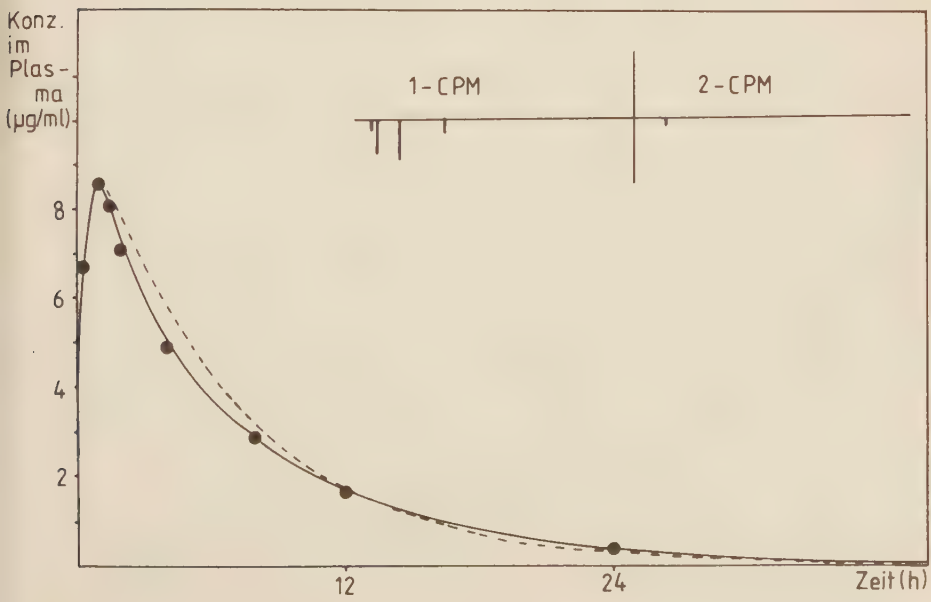


Abb. 58: Proband 5

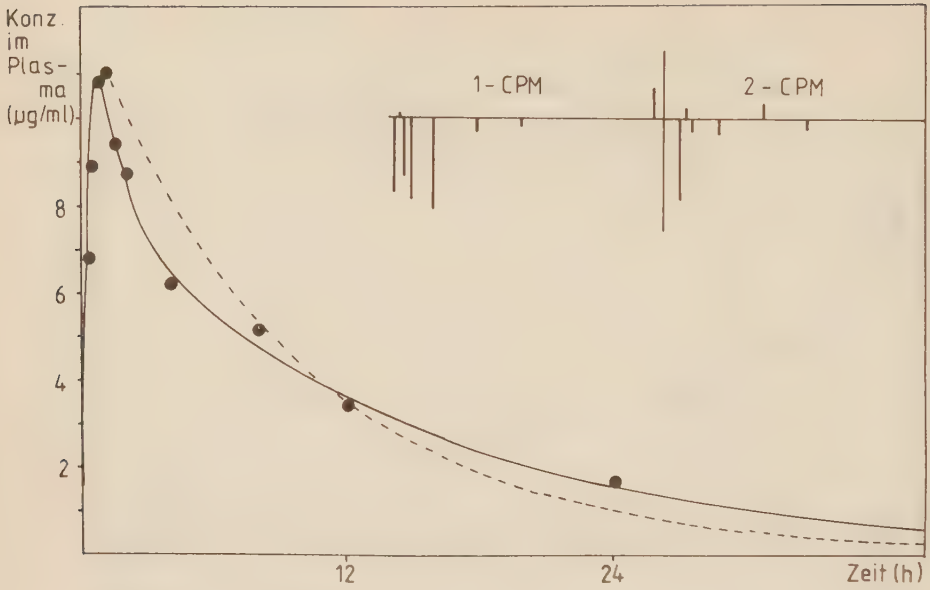


Abb. 59: Proband 6

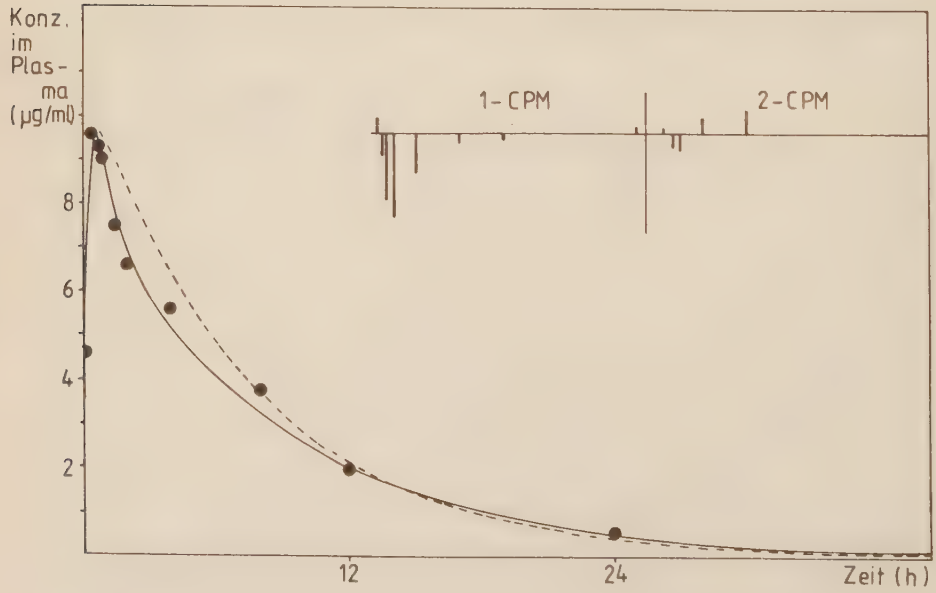


Abb. 60: Proband 7

Tab. 22: Pharmakokinetische Parameter von Theophyllin nach peroraler Applikation an sieben Probanden
Dosis: 350 mg Theophyllin als wäßrige Lösung

Proband	1	2	3	4	5	6	7	Mittelwert mit Standard-abweichungen
Gewicht (kg)	72	68,5	62	77,7	71	64	75	70
$k_{GB}(h^{-1})$	1,05	1,29	1,16	0,85	1,12	1,37	2,34	1,31 ± 0,48
$k_{BT}(h^{-1})$	1,05	1,50	1,36	1,00	1,04	1,33	1,02	1,19 ± 0,21
$k_{TB}(h^{-1})$	0,44	1,42	0,63	0,43	0,68	0,66	1,01	0,75 ± 0,35
$k_{BE}(h^{-1})$	0,338	0,271	0,273	0,184	0,386	0,242	0,255	0,278 ± 0,07
ß [+] errechnet(h^{-1})	0,085	0,126	0,079	0,051	0,133	0,074	0,119	0,095 ± 0,031
ß graphisch(h^{-1})	0,086	0,122	0,075	0,049	0,125	0,071	0,117	0,092 ± 0,029
α errechnet(h^{-1})	1,74	3,07	2,18	1,56	1,97	2,16	2,17	2,12 ± 0,48
$V_B(l)$	10,9	14,3	12,2	15,3	14,7	12,1	19,3	14,1
$V_T(l)$	26,0	15,1	26,3	35,6	22,5	24,4	19,5	24,2
$V_{F_{ss}}$ (l/kg)	0,513	0,429	0,622	0,655	0,524	0,570	0,517	0,547 ± 0,076 [++]

[+] ß ist identisch mit k_e beim Ein-Kompartiment-Modell

[++] Bei einem Durchschnittsgewicht von 70 kg ergibt sich danach ein Mittelwert von 38,3 l.

Fällen gut.

Der Distributionsvorgang wird durch die Hybridkonstante α beschrieben. Somit beinhaltet α die Mikrokonstanten k_{BT}, k_{TB} und k_{BE} und ist folgendermaßen berechenbar:

$$\alpha = k_{BT} + k_{TB} + k_{BE} - ß \qquad \text{Gl. 81}$$

Dem zentralen und peripheren Kompartiment liegen die Verteilungsvolumina V_B und V_T zugrunde, deren Summe das fiktive Steady-state-Verteilungsvolumen $V_{F_{ss}}$ ergibt. Diese Volumina gehen rechnerisch aus den Mikrokonstanten hervor. Hat sich ein Fließgleichgewicht zwischen den Kompartimenten eingestellt, gilt:

$$V_{F_{ss}} = \frac{V_B \cdot k_{BE}}{ß} \qquad \text{Gl. 82}$$

$$V_T = V_B \cdot \frac{k_{BT}}{k_{TB}} \qquad \text{Gl. 83}$$

Der Zahlenwert für V_B kann direkt am Rechner ermittelt werden.

2.2 Beurteilung der pharmakokinetischen Parameter

Ein Vergleich der einzelnen Konstanten des Probandenkollektivs zeigt, daß erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Plasmakinetik von Theophyllin auftreten. Dieses Phänomen findet sich in zahlreichen Veröffentlichungen und wurde, speziell auf das unterschiedliche Eliminationsverhalten bezogen, mehrfach abgehandelt (52, 63, 64, 143, 144).

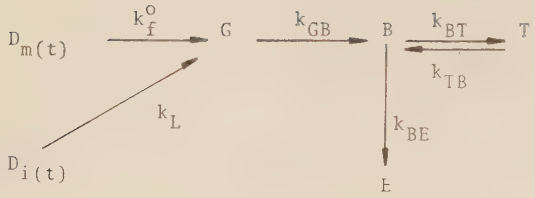
Die von uns ermittelten ß- Werte sind durchwegs etwas niedriger als die der Literatur (52, 87, 99, 146, 150). Die interindividuelle Variation ist erheblich (ß : s_{rel} = 32,6%), da die Mikrokonstanten der Rückverteilung aus dem extravasalen Kompartiment stark streuen (k_{TB}: s_{rel} = 46,7%). Weniger ausgeprägt sind die Schwankungen der Hybrid-Distributionskonstanten (α : s_{rel} = 22,6%).

Die Werte der Steady-state-Verteilungsvolumina sind relativ einheitlich ($V_{F_{ss}}$: s_{rel} = 13,9%) und liegen geringfügig über den durchschnittlichen Literaturangaben.

Große Streuungen zeigen sich dagegen beim Vergleich der Resorptionsprofile (k_{GB} : s_{rel} = 36,6%). Beispielsweise übertrifft die Resorptionsgeschwindigkeitskonstante von Proband 7 die von Proband 4 um das Dreifache. Auch scheint die Resorption keineswegs so schnell zu erfolgen wie vielfach beschrieben (5, 17, 43).

3. Kurvenanpassung an Blutspiegeldaten nach Verabreichung der Depotarzneiform

Die Bestimmung der arzneiformbezogenen Parameter, insbesondere der Freisetzungskonstanten, erfolgt unter Verwendung der jeweiligen substanz- und probandenspezifischen Konstanten aus den Lösungsversuchen. Mit der Einführung von D_i(Initialdosis) und D_m(Erhaltungsdosis) erweitert sich Modell VI zu Modell VII:



Mod. VII

Die Geschwindigkeitskonstante k_L beschreibt den Auflösungsvorgang der Initialdosis als Reaktion erster Ordnung.

Beim Versuch der Kurvenanpassung nach diesem Modell ergeben sich folgende Schwierigkeiten:

a) Ermittelt man k_f^o und k_L durch Anpassung im Initialteil der Kurve (1. bis 6. Stunde), stimmt der weitere Verlauf der simulierten Kurve mit den Meßdaten nicht mehr überein (gestrichelte Mittelwertskurve, Abb. 61). Bei allen Probanden liegen die Blutspiegel zwischen der 6. und 9. Stunde unter dem für kontinuierliche, vollständige Freisetzung und Resorption simulierten Kurvenverlauf.

b) Wird eine bessere Anpassung an die Daten durch Abbrechen des Resorptionsvorganges versucht (Übergang der Arzneiform in den Dickdarm), liegen die Meßwerte im terminalen Bereich (24. bis 48. Stunde) teilweise erheblich über den simulierten Kurvenverläufen (Mittelwertskurve Abb. 61, Einzelkurven Abb. 64 - 70).

Es wird daher eine Modifizierung des biologischen Modells notwendig, um unter physiologisch vertretbaren Annahmen den Fit optimieren zu können.

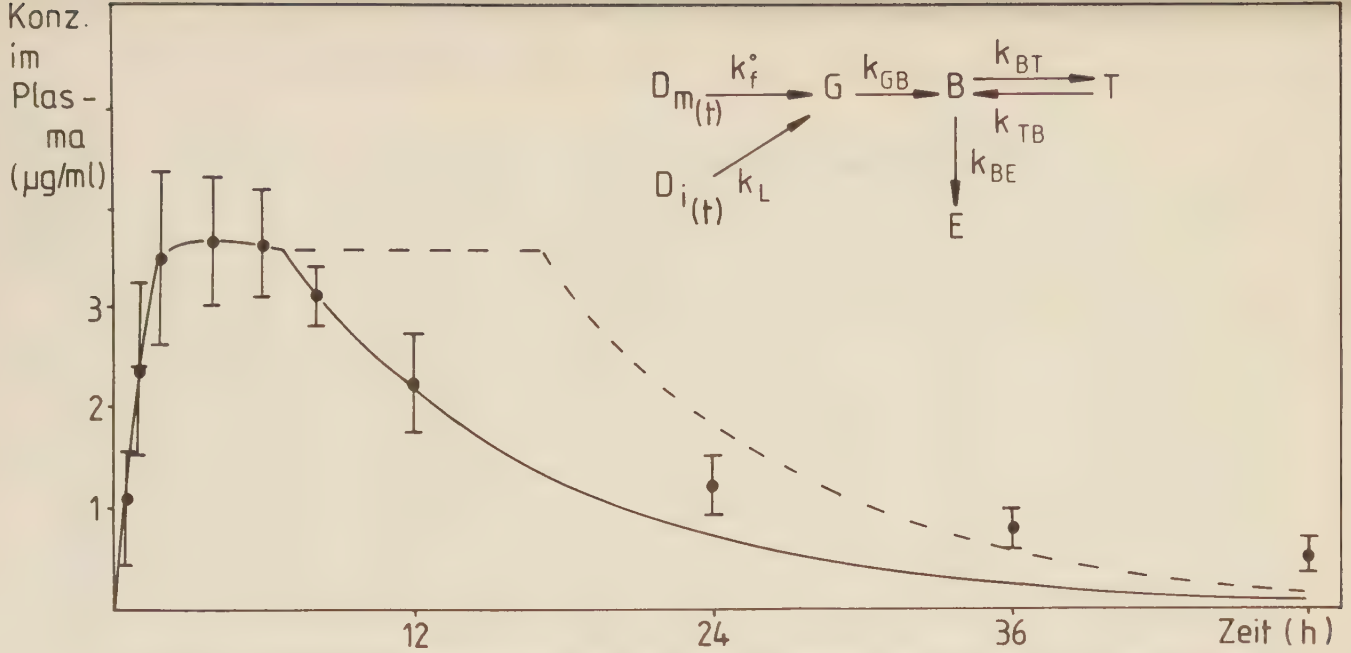


Abb. 61: Analogrechneranpassungen der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven an die Mittelwerte der Meßdaten von sieben Probanden nach Verabreichung von 350 mg Theophyllin als Depotarzneiform (D_i = 133 mg; D_m = 217 mg)

----- Simulierung mit kontinuierlicher Resorption

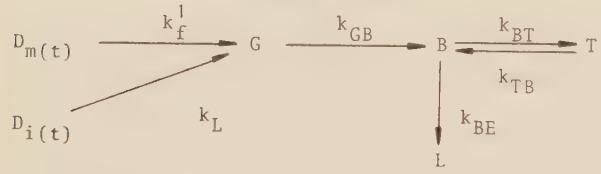
——— Simulierung mit Resorptionsabbruch nach 7 Stunden

Pharmakokinetische Parameter: siehe Tab. 22

Freisetzungsparameter: siehe Tab. 24

3.1 Annahme einer Freisetzung nach erster Ordnung

Auch wenn sämtliche In-vitro-Versuche am ehesten einer Freisetzung nach nullter Ordnung entsprechen, ist eine Änderung der Kinetik unter Einfluß körperspezifischer Faktoren nicht undenkbar. Daher erfolgt eine Simulierung nach Modell VIII mit k_f^1 als Konstante erster Ordnung.



Mod. VIII

Der resultierende Kurvenverlauf mit bestmöglicher Anpassung ist für die Durchschnittswerte aller Probanden in Abb. 62 dargestellt; die Abweichungen von den Meßpunkten sind verhältnismäßig groß. Es wird ein k_f^1 von 0,06 h^{-1} ermittelt, was einer Freisetzungshalbwertszeit von 11,6 Stunden entspricht. Da aber die Bioverfügbarkeit bei 90% liegt (vgl.Tab. 25), müßten konstantbleibende Resorptionsverhältnisse über einen Zeitraum von mindestens 36 Stunden vorausgesetzt werden. Dieser Zeitraum erscheint unvereinbar mit den experimentell ermittelten und physiologisch möglichen Passagezeiten für Pellets und Mikrokapseln durch Magen und Dünndarm (11, 12).

3.2 Annahme unvollständiger Freisetzung in Magen und Dünndarm und langsamer Resorption aus dem Dickdarm

Unter Anwendung von Modell VII wird untersucht, inwieweit die

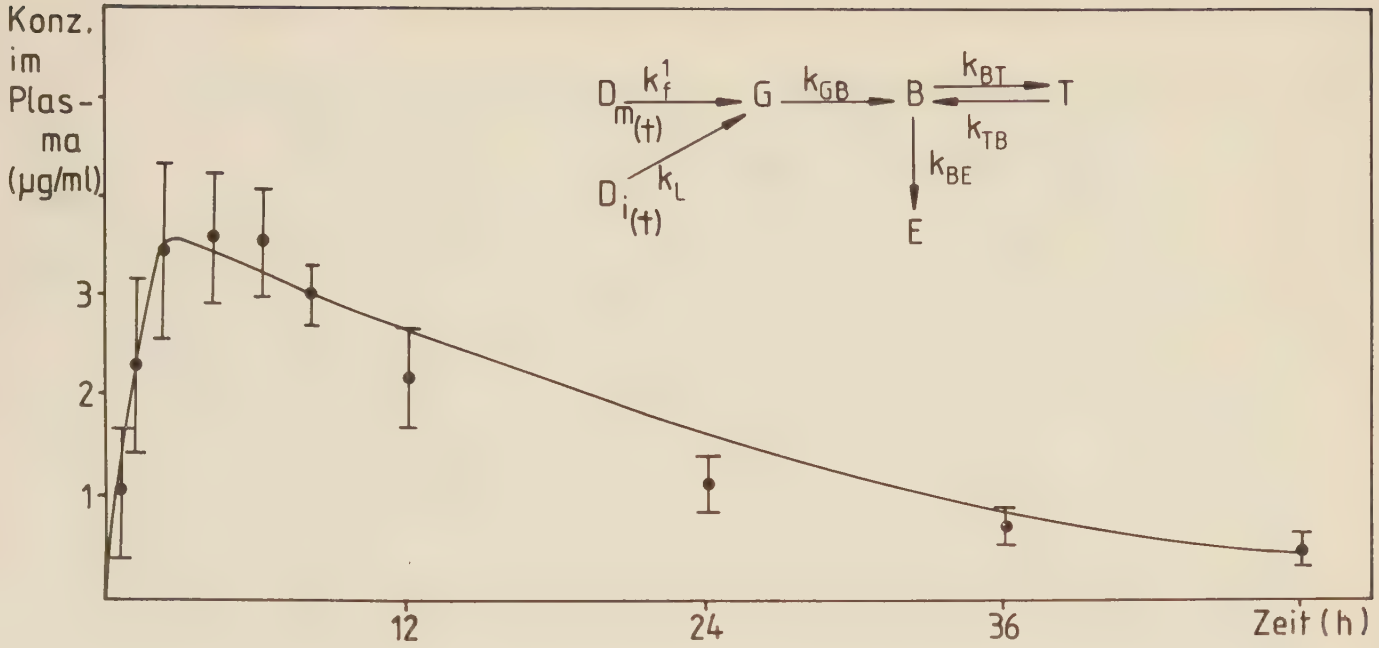


Abb. 62: Analogrechneranpassung wie in Abb. 61, jedoch Simulierung einer Freisetzung nach erster Ordnung aus der Erhaltungsdosis (k_f^1 = 0,06 h^{-1})

absinkenden Plasmaspiegel nach 6 bis 9 Stunden auf eine plötzlich eintretende Verlangsamung des Resorptionsvorganges zurückzuführen sind.

Dazu können folgende Vorstellungen entwickelt werden:[+)]

Die Resorptionsgeschwindigkeit des freigesetzten Theophyllins ist im Magen- und Dünndarmbereich so groß, daß die diffusionskontrollierte Freisetzung wie vorgesehen dort den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Hat der Hauptanteil der Mikrokapselpopulation diese Resorptionsorte passiert, erfolgt die weitere Freisetzung im Dickdarm, in dem der Wirkstoff zwar auch noch resorbiert werden kann, aber - aufgrund der verringerten Oberfläche und der veränderten Viskosität - um ein Vielfaches langsamer. Somit wird die Resorption geschwindigkeitsbestimmend gegenüber der Freisetzung.

Für Pellets bzw. Mikrokapseln, die bezüglich Dichte und Dimensionierung mit den von uns hergestellten vergleichbar sind, wurde die Zeitdauer der Magen-Dünndarmpassage mit 4,6 bis 12,4 Stunden bestimmt (11).

+) Die Möglichkeit, die pharmakologischen Abläufe mit einem Drei-Kompartiment-Modell zu beschreiben, wobei Distribution in ein zusätzliches "tiefes" Kompartiment mit sehr langsamer Rückverteilung ins zentrale Kompartiment erfolgt, wurde ausgeschlossen. Diese tiefen Kompartimente sind üblicherweise Fettgewebe; der relativ niedrige Verteilungskoeffizient von Theophyllin zwischen lipophilem und wäßrigem Medium spricht gegen eine derartige Verteilung.
Aus der Literatur sind für Theophyllin keine Angaben zur Existenz eines tiefen Kompartiments bekannt (63).

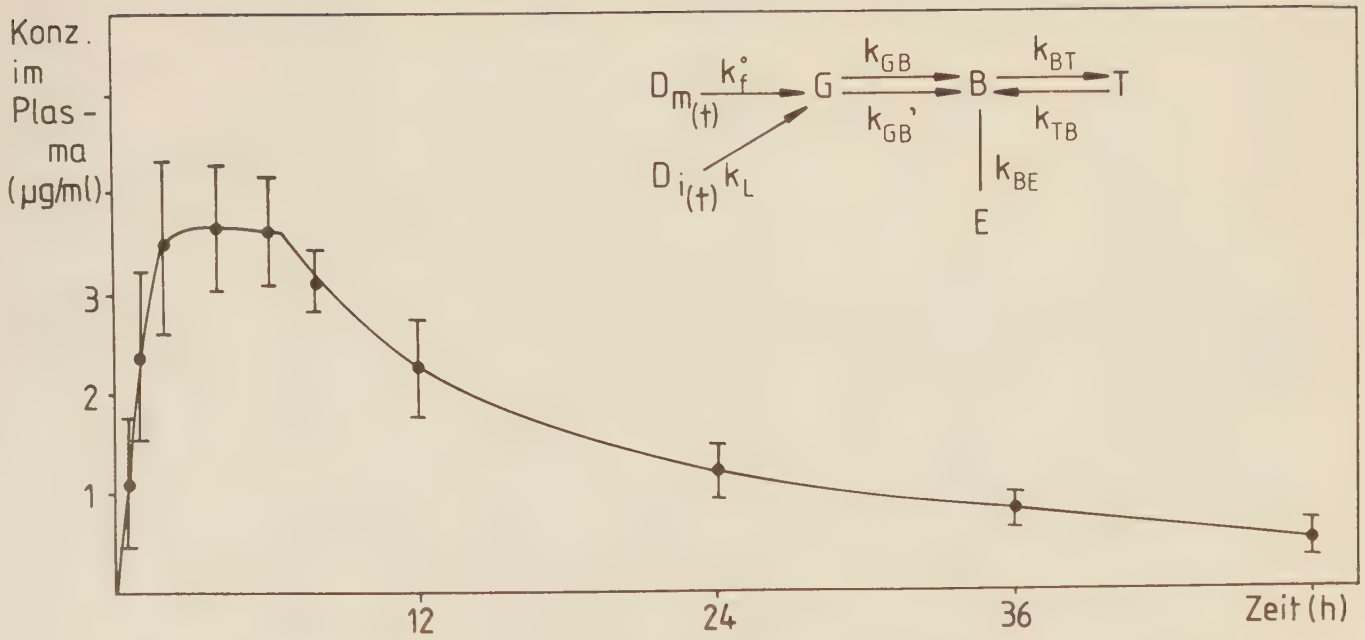
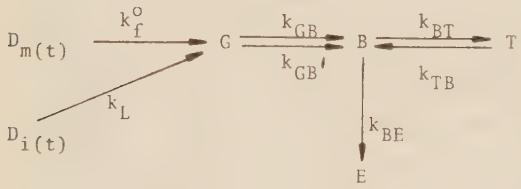


Abb. 63: Analogrechneranpassung wie in Abb. 61, jedoch Simulierung einer Verringerung der Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten (k_{GB}' statt k_{GB}) nach 7 Stunden

Hat die Arzneiform den Magen und den Dünndarm passiert, wird bei der Analogrechnersimulierung von Plasmaspiegeln ein Umschalten der Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten erforderlich, um den nunmehr veränderten Resorptionsverhältnissen Rechnung zu tragen. Das erfolgt unter Modifizierung von Modell VII zu Modell IX:



Mod. IX

Wie die Mittelwertskurve in Abb. 63 sowie die Abb. 64 - 70 zeigen, wird nunmehr eine optimale Anpassung an die Meßdaten möglich. In Tab. 23 sind die k_{GB}'-Werte der einzelnen Analogrechner-Fits wiedergegeben.

Ähnliche Ergebnisse zur Änderung der Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten während der Passagezeit finden sich in jüngsten Veröffentlichungen (132, 133).

Tab. 23: Einzelwerte für k_{GB}'

Proband	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x} \pm s$
k_{GB}' (h^{-1})	0,030	0,065	0,025	0,008	0,044	-	0,068	0,034 $\pm$ 0,026

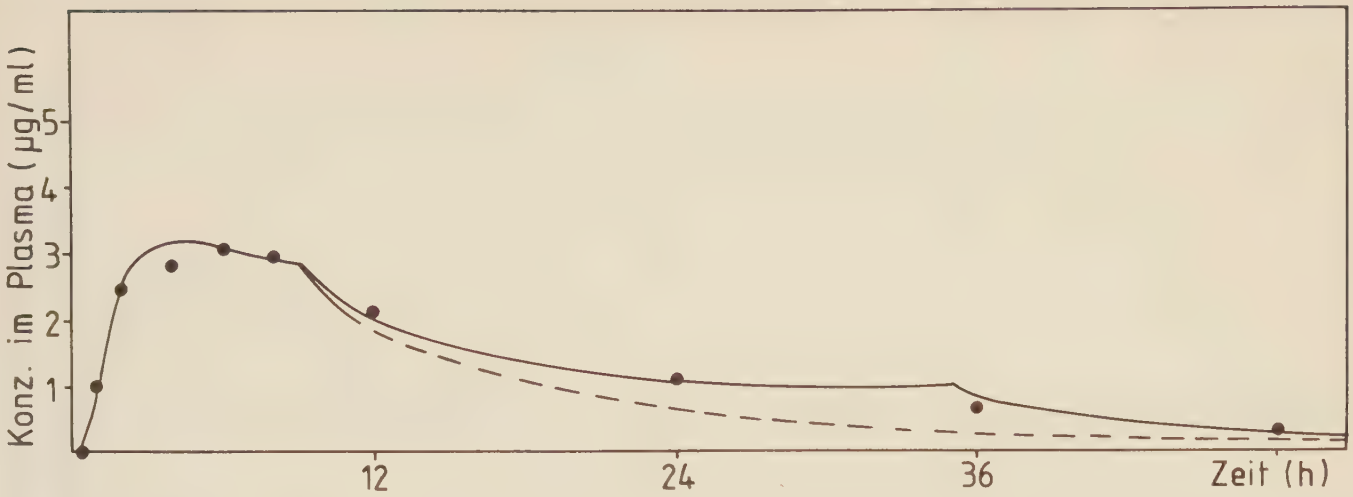


Abb. 64: Proband 1

Abb. 64 - Abb. 70: Analogrechneranpassungen an die Einzeldaten der sieben Probanden nach Verabreichung von 350 mg Theophyllin als Depotarzneiform (D_i = 133 mg; D_m = 217 mg)

----- Simulierung mit Resorptionsabbruch nach erfolgter Magen-Dünndarmpassage

——— Simulierung mit Veränderung der Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten nach erfolgter Magen-Dünndarmpassage

Pharmakokinetische Parameter: siehe Tab. 22 und Tab. 23

Freisetzungsparameter: siehe Tab. 24

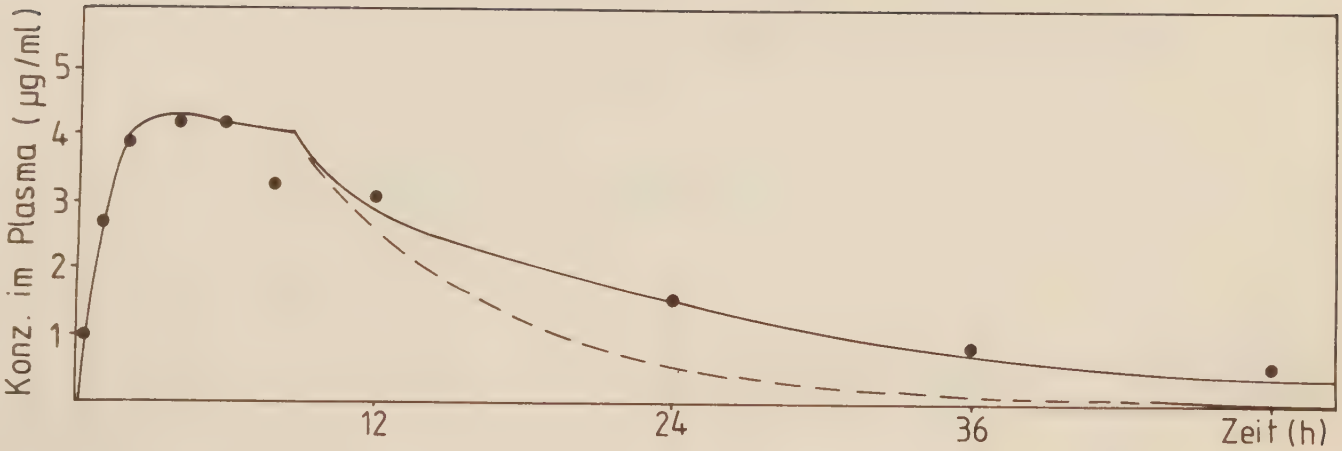


Abb. 65: Proband 2

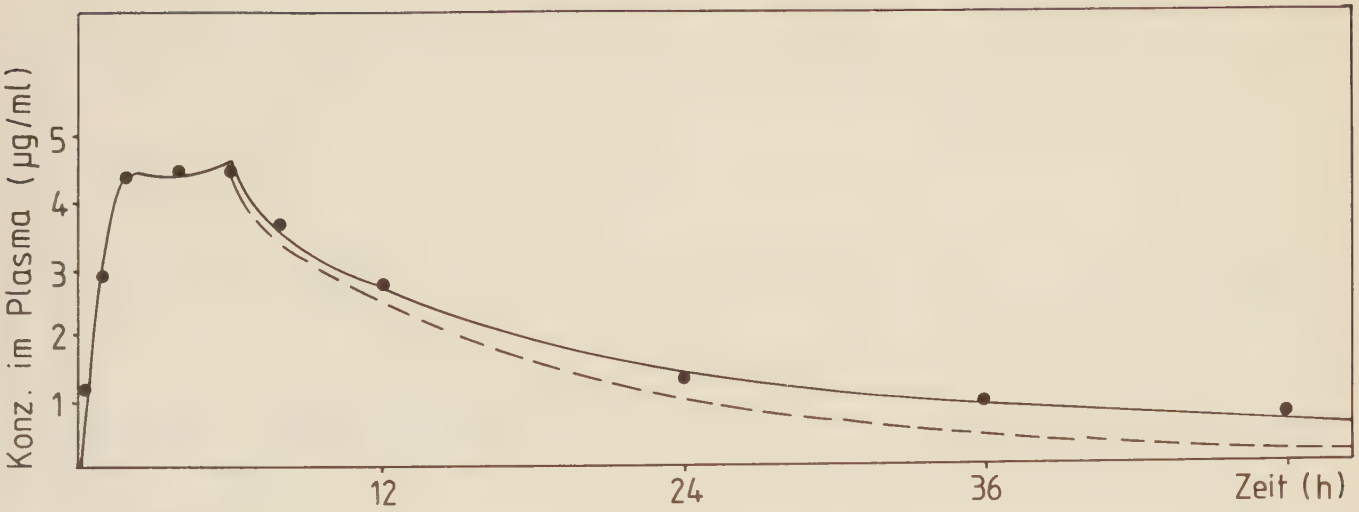


Abb. 66: Proband 3

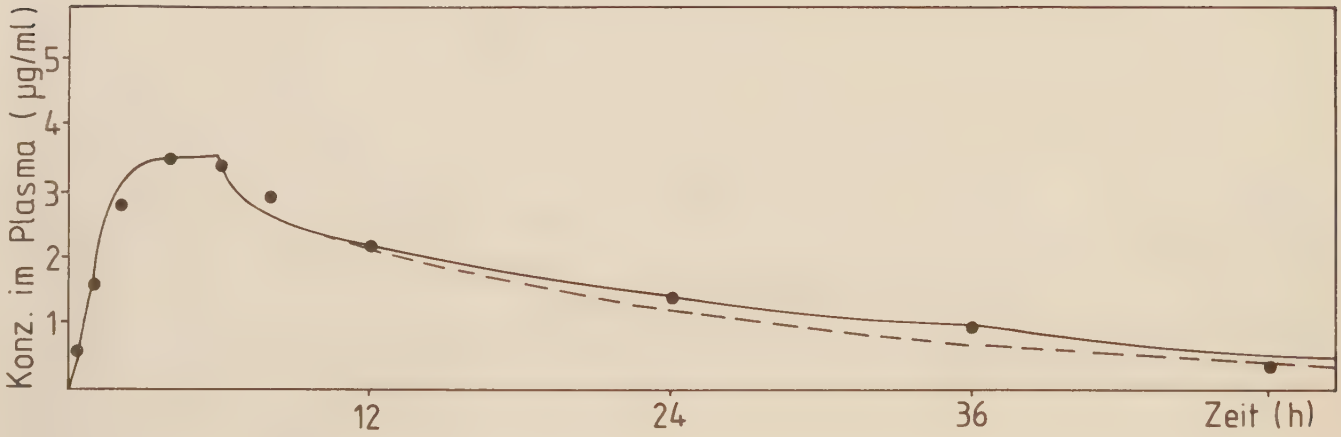


Abb. 67: Proband 4

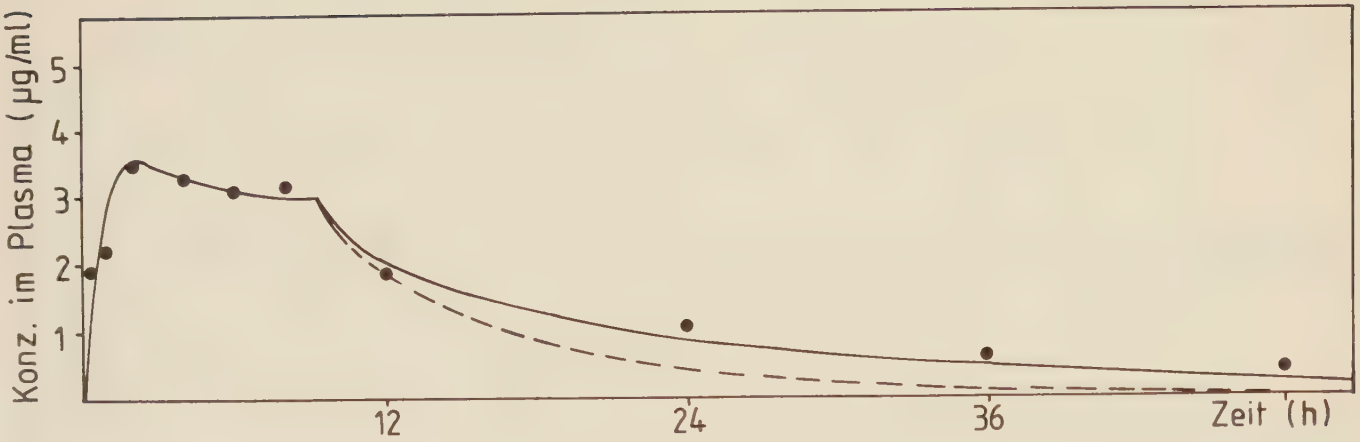


Abb. 68: Proband 5

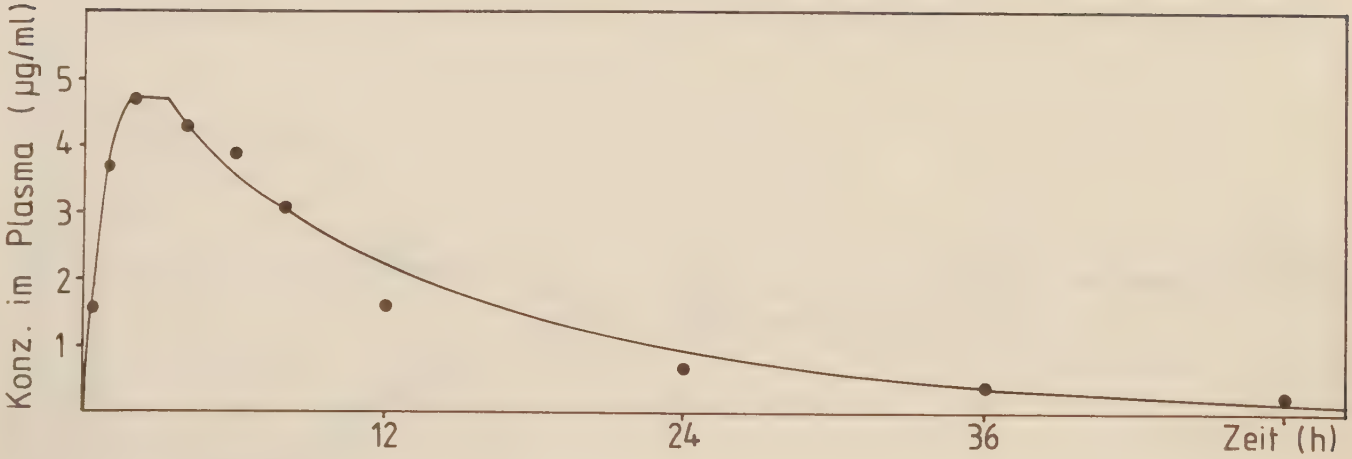


Abb. 69: Proband 6

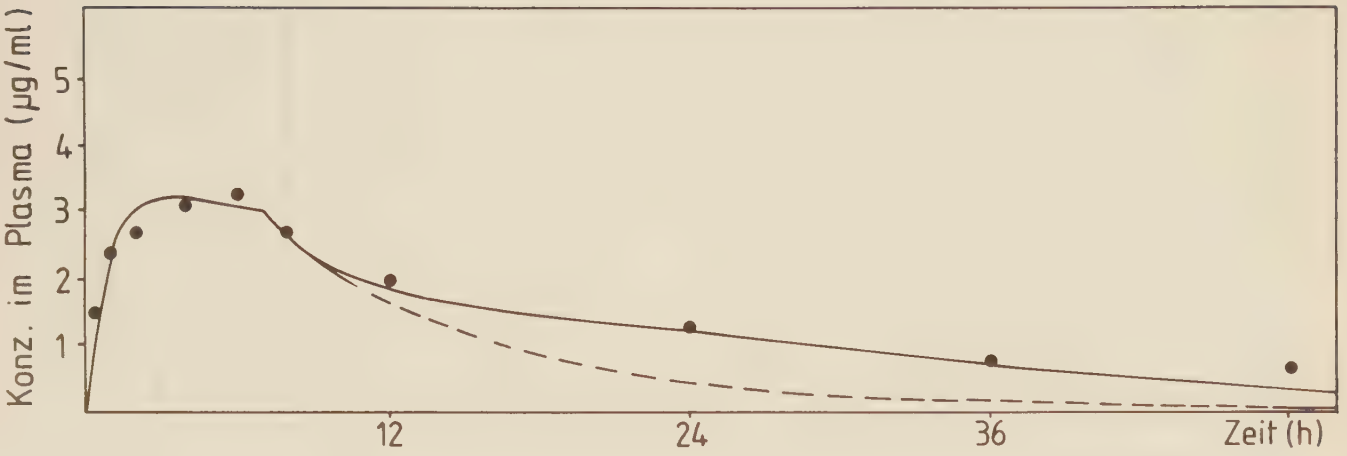


Abb. 70: Proband 7

4. Vergleichende Beurteilung der Freisetzungsparameter in vitro und in vivo

In Tab. 24 sind die aus der Analogrechner-Simulierung hervorgegangenen In-vivo-Freisetzungsparameter k_f^o und k_L aufgeführt.

Zur Optimierung der Anpassung wird bei fünf Probanden die Einführung einer Induktionszeit t_o erforderlich. Da sich der Arzneistoff in einem Eindosenbehälter aus Hartgelatine befindet, kann seine Liberation erst nach erfolgter Öffnung der Steckkapsel einsetzen. Hierfür ist i.a. ein Zeitraum von 2 bis 10 Minuten zu veranschlagen (109). Bei den Simulierungen sind Freisetzungsverzögerungen bis zu 30 Minuten (Proband 1) zu berücksichtigen.

Tab. 24: In-vivo-Freisetzungsparameter der Arzneiform

Proband	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x} \pm s$
k_f^o(mg/h)	7	14	22	16	16	22	12	15,6±5,3
k_L(h^{-1})	0,44	1,49	2,60	1,18	1,79	1,79	0,88	1,45±0,7
t_o(h)	0,50	0,13	0,20	0,20	0,10	0	0	
t_1(h)	9,0	8,7	6,0	5,7	9,2	3,1	7,1	7,0±2,2

Im anschließenden Zeitraum t_1 erfolgen vollständige Auflösung der Initialdosis (mittlere Halbwertszeit: 28,7 min.), konstante Freigabe aus dem Depot und kontinuierliche schnelle Resorption über durchschnittlich 7 Stunden (vgl. Tab. 24). Danach treten die Mikrokapseln in tiefere Darmabschnitte mit drastisch verringerter Resorptionsgeschwindigkeit ein. Dementsprechend sinken

die Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten im Durchschnitt um den Faktor 40 (k_{GB} = 1,31 ± 0,48 h^{-1}; k_{GB}' = 0,034 ± 0,026 h^{-1}; Halbwertszeiten: 0,53 bzw. 20,4 Stunden).

Der Abbruch der Resorption (Arzneistoff bzw. -form werden mit den Faeces ausgeschieden) erfolgt zwischen der 35. und 48. Stunde (vgl. S. 182). Vergleicht man die durchschnittliche In-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante (k_f^o = 22,77 ± 0,78 mg/h) mit dem Mittelwert der In-vivo-Versuche (k_f^o = 15,6 ± 5,3 mg/h), ergibt sich eine signifikante Freisetzungsverlangsamung +) von rund 30%. Lediglich bei den Probanden 3 und 6 besteht Übereinstimmung der k_f^o - Werte.

Kein Proband weist eine höhere Freigabegeschwindigkeit auf als die in vitro ermittelte, d.h. die Freigabe bleibt während der gesamten Passage diffusionskontrolliert bzw. die Mikrokapseln bleiben intakt.

Die Verlangsamung gegenüber den In-vitro-Tests deutet auf einen Einfluß der adhärierenden Schichten hin (6). Während in der Freisetzungsapparatur die Freisetzung bei Rührgeschwindigkeiten von 60 min^{-1} und mehr unbeeinflußt von der Rührintensität erfolgt (Abb.41), d.h. sich dabei die Diffusion des Arzneistoffs durch die Hülle langsamer vollzieht als die anschließende Diffusion durch die "ungerührte" Schicht, und auch selbst bei 30 min^{-1} die Empfindlichkeit der Arzneiform gegen Agitationseinflüsse gering ist, scheinen sich im Gastrointestinaltrakt, abhängig von probandenspezifischer Peristaltik sowie Beschaffenheit der aufgenommenen Nahrung, weitaus dickere

---

+) Zweiseitiger Rangsummentest nach Mann, Whitney und Wilcoxon (P = 0,10) (117).

adhärierende Schichten aufzubauen (6). Damit verringert sich in stagnierenden Fluidschichten der Konzentrationsgradient zwischen Arzneiform und der intestinalen Flüssigkeit, die als Sink wirkt.

Wesentlich deutlicher macht sich der Effekt der adhärierenden Schichten beim Vergleich der k_L-Werte der Initialdosis bemerkbar. Beträgt die Freisetzungshalbwertszeit in vitro nur 7,8 Minuten (Paddle USP XX, 90 min^{-1}; Abb. 71), wird in vivo eine durchschnittliche Halbwertszeit von 28,7 Minuten ermittelt. Das entspricht einer Verzögerung um das 3,7-fache.

In vitro kann die starke Abhängigkeit der Auflösungsgeschwindigkeit von der Rührintensität gezeigt werden (Abb. 71, 72). Die Dicke der adhärierenden Schicht vergrößert sich mit abnehmender Umdrehungszahl (86, 107, 153), ausgehend von einem Grenzwert bei energischer Agitation +).

+) Die Auswertung der Auflösungsprofile in Abb. 71 erfolgt über die Halbwertszeit der Auflösung ($t_{L\ 50\%}$ = (2,303 log 2) /k_L). Das setzt eine Kinetik erster Ordnung voraus. Berücksichtigt man die Abnahme der Oberfläche beim Auflösungsprozeß, kann das Kubikwurzelgesetz von Hixson-Crowell zugrundegelegt werden (68), was den experimentellen Werten besser entspricht. Die daraus resultierenden Konstanten stehen jedoch im gleichen Zahlenverhältnis wie die gemäß erster Ordnung ermittelten Konstanten.

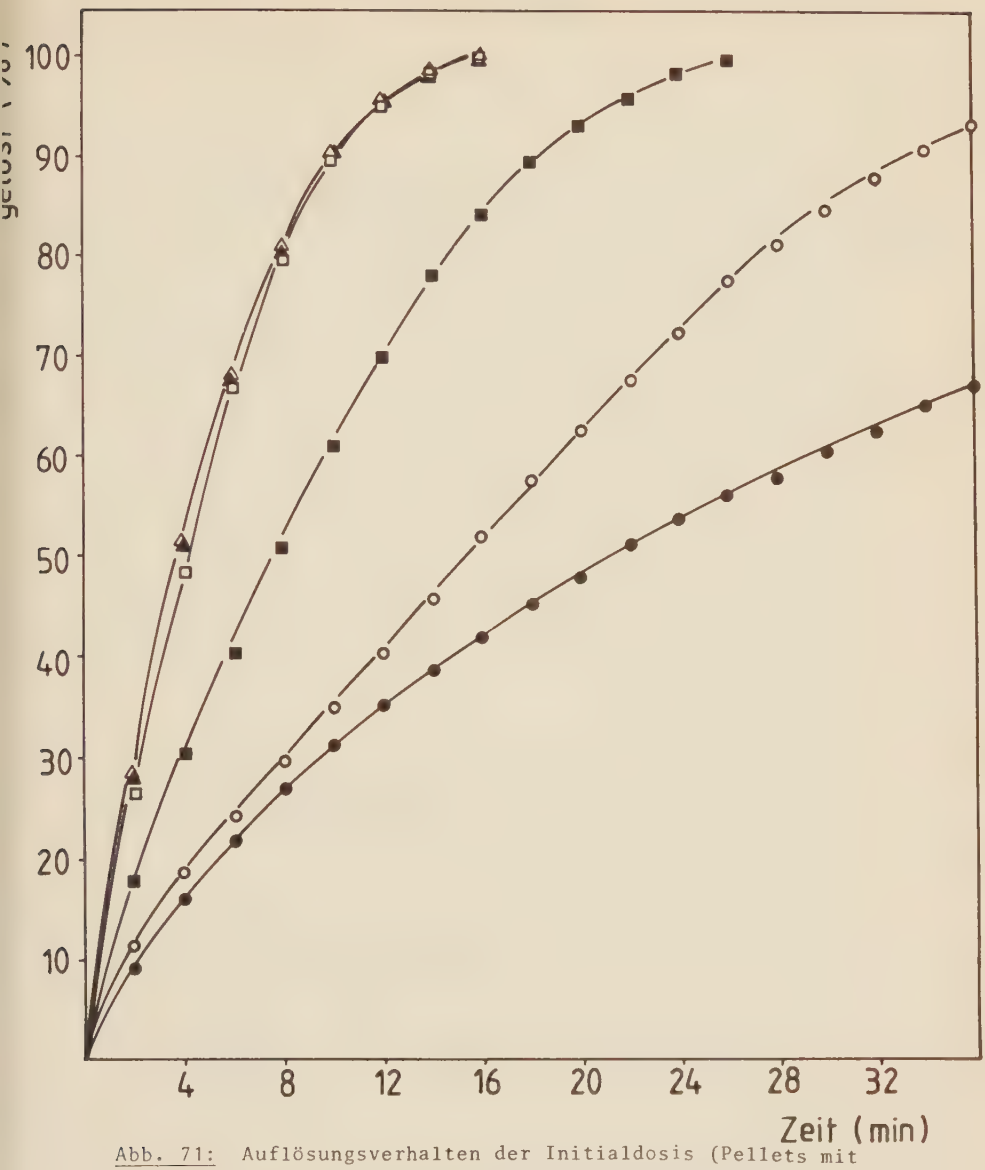


Abb. 71: Auflösungsverhalten der Initialdosis (Pellets mit 133 mg Theophyllin, Fraktion 800 - 1200 µm) bei unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten
Versuchsbedingungen : Paddle USP XX; Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1); 37±0,5°C

●—● 30 min^{-1} ○—○ 60 min^{-1} ■—■ 90 min^{-1}
□—□ 120 min^{-1} ▲—▲ 150 min^{-1} △—△ 180 min^{-1}

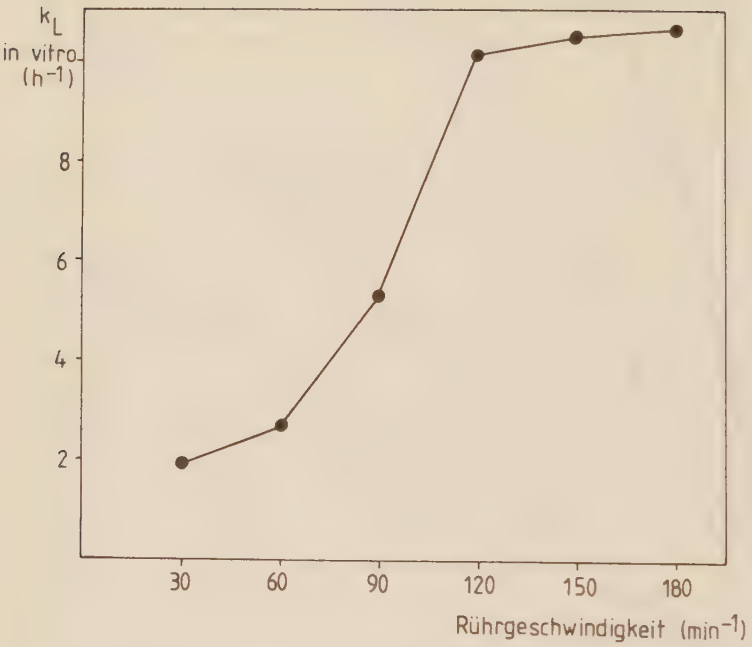


Abb. 72: Auflösungsgeschwindigkeitskonstanten der Initialdosis (entspricht 133 mg Theophyllin) bei unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten

Versuchsbedingungen: Paddle USP XX, Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1), 37±0,5°C

Gleichermaßen ist im Organismus der Auflösungsprozeß der Initialdosis von der Motilität des Gastrointestinaltrakts beeinflußt. Zusätzliche Einflußgrößen wie Art und Menge der aufgenommenen Nahrung spielen dabei eine Rolle: Viskositätserhöhung des Magen-Darm-Inhalts führt zu einer Verkleinerung des Diffusionskoeffizienten. Vergleicht man die k_L-Werte der einzelnen Probanden untereinander, stellt man erhebliche interindividuelle Unterschiede fest (s_{rel} = 48%), die auf Unterschiede in der probandenspezifischen Peristaltik hinweisen. Eine Korrelation der k_f^o- und k_L-Werte jedes Probanden ist möglich (Abb. 73): Motilitätsbedingt kleine k_L-Werte gehen mit niedrigeren k_f^o-Werten einher (vgl. Proband 1), während große k_f^o-Werte bei großem k_L auftreten (Proband 3). Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,90.

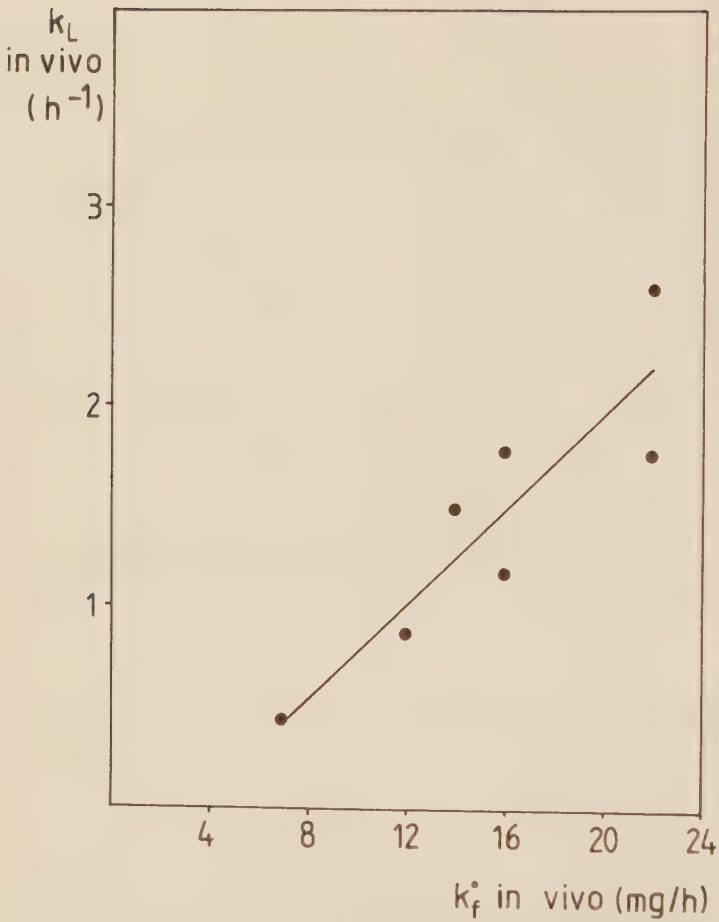


Abb. 73: Korrelation der In-vivo-Freisetzungsparameter k_L und k_f°
(Korrelationskoeffizient r = 0,90)

Bei der Durchführung von Freisetzungstests wird die Korrelation mit den In-vivo-Freigabeprofilen angestrebt. Für das Beispiel der vorliegenden Arzneiform wird deutlich, daß durch die praxisübliche Rührgeschwindigkeit von 90 min^{-1} (nach USP)

die physiologischen Verhältnisse unbefriedigend simuliert werden. Eine Anpassung an die Motilitätsverhältnisse im Freigabekompartiment kann durch eine Verminderung der Rührintensität auf 30 min^{-1} oder ggf. noch niedriger erreicht werden. Dabei ist allerdings zu untersuchen, ob die Gleichmäßigkeit der Durchmischung des Freigabemediums, also Homogenität bei Probenentnahme, noch gewährleistet ist.

5. Bioverfügbarkeit der Arzneiform

Die Bioverfügbarkeit gilt als wesentliches Kriterium einer peroralen Depotarzneiform. Oft ist die Bioverfügbarkeit von Depotzubereitungen verringert gegenüber der von peroralen Arzneiformen, die den Arzneistoff bereits in verfügbarer Form (= Lösung) bzw. schnell freisetzend enthalten (8, 36, 69, 109); dies ist zurückzuführen auf zu langsame bzw. unvollständige Freisetzung.

Die Verfügbarkeit von Theophyllin wird durch Vergleich der Flächen unter den Plasmaspiegel-Zeit-Kurven der Lösungsdaten bzw. Depotdaten prozentual ermittelt. Die Flächen werden durch Ausschneiden und Auswiegen der mittels Analogrechner gefitteten Verläufe bestimmt [+]. Daraus werden die relativen Bioverfügbarkeiten für die Zeiträume 0 - 48 Stunden und 0 - ∞ bestimmt (Tab. 25).

Bei der Ermittlung der bis Unendlich extrapolierten Flächen

[+] Berechnungen nach der Trapezregel erwiesen sich als weniger genau, da die Zeitintervalle zwischen den Meßpunkten im terminalen Teil der Kurven sehr groß sind.

wird angenommen, daß die Arzneiform nach spätestens 48 Stunden (Proband 1: nach 35 Stunden; Proband 4: nach 37 Stunden) den Körper verläßt, der Arzneistoff also spätestens von der 48. Stunde an nur noch eliminiert wird (vgl. S.175).

Das Resorptionsausmaß ist bis 48 Stunden bei Depotarzneiform und Lösung annähernd gleich; die durchschnittliche relative Bioverfügbarkeit liegt bei 90% (s_{rel}: 23%). Nach Extrapolation gegen Unendlich erhöht sich die Bioverfügbarkeit nur noch unwesentlich auf 92%.

Vergleicht man die Mittelwerte der Flächen unter den Blutspiegelkurven nach Applikation von Lösung bzw. Depotarzneiform, ist ein signifikanter Unterschied nicht nachweisbar [+].

Eine Betrachtung der Einzelwerte läßt folgende Interpretation zu:

1. Starke Abweichungen der Bioverfügbarkeiten vom Mittelwert deuten auf Veränderungen der probandenspezifischen Mikrokonstanten hin. Beispielsweise scheinen bei Applikation des Depots Elimination bzw. Clearance der Probanden 2 und 5 langsamer zu sein als nach Verabreichung der Lösung, die BV beläuft sich auf über 100%. Umgekehrtes könnte für Proband 4 gelten.
   Entsprechende Beispiele hierzu finden sich in der Literatur (150).

2. Die Daten von Proband 6 können mit einer überdurchschnittlichen Dünndarmmotilität erklärt werden. Dadurch liegen die

---

[+] einseitiger t-Test; P = 0,10

Freisetzungsparameter über dem Durchschnitt des Kollektivs; die entsprechend kurze Passagezeit bedingt die verminderte Bioverfügbarkeit.

3. Betrachtet man die Initialdosis als quantitativ resorbiert, da die Magen-Dünndarmpassagezeiten größer als das Fünffache der $t_{L\ 50\%}$ - Werte sind, lassen sich aus den Bioverfügbarkeiten der gesamten Arzneiform die nur auf die Erhaltungsdosis bezogenen Verfügbarkeiten errechnen (Tab. 25).

Eine Korrelation mit den aus Analogcomputer-Simulierung erhaltenen Magen-Dünndarmpassagezeiten scheint möglich (Korrelationskoeffizient r = 0,92; Abb. 74): Bei verkürzten Passagezeiten ist das Ausmaß der Resorption in der ersten Phase vermindert und infolgedessen die Bioverfügbarkeit der Substanz reduziert.

Tab. 25: Relative Bioverfügbarkeit von Theophyllin aus der Depotarzneiform, bezogen auf die peroral verabreichte Lösung, zu verschiedenen Zeiten

Proband	1.	2	3	4	5	6	7	$\bar{x} \pm s$
rel.BV % 0-48 h	92	113	94	75	114	58	90	90 ± 20
rel.BV % 0 - ∞	93	114	94	80	115	58	92	92 ± 20
rel.BV % der Erh.dosis 0-48 h	87	100	86	59	100	32	83	78 ± 25

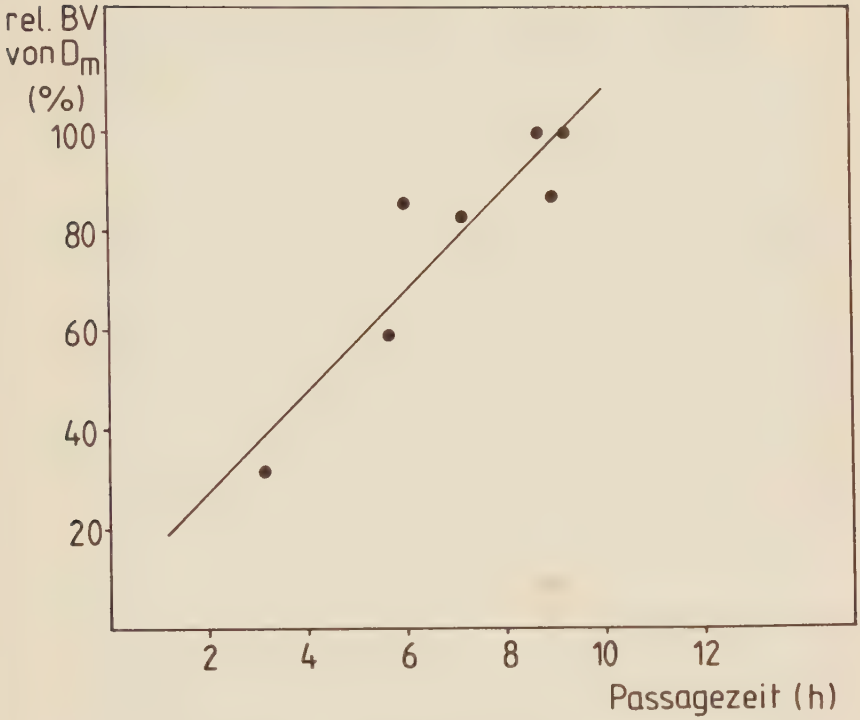


Abb. 74: Korrelation der relativen Bioverfügbarkeit der Erhaltungsdosis mit der Magen-Dünndarmpassagezeit
(Korrelationskoeffizient r = 0,92)

6. Diskussion

Die In-vivo-Untersuchung liefert wertvolle Erkenntnisse zum Freisetzungsverhalten von Theophyllin. Während sich die Allgemeingültigkeit der Prinzipien der Porendiffusion auch unter physiologischen Verhältnissen bestätigt, d.h. die Freigabe in vitro wie auch in vivo nach nullter Ordnung erfolgt, differieren die Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten: Die Freisetzung verläuft in vivo langsamer als im In-vitro-Modell. Die Kenntnis der Beziehung zwischen den beiden Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten zueinander ermöglicht es, den Depotanteil der Arzneiform praxisgerecht zu optimieren.

Verhältnisbildung der Konstanten ergibt einen Faktor k_f^o(vitro)/ k_f^o(vivo), unter dessen Berücksichtigung das k_f^o(vitro) berechnet werden kann, das dem für die Therapie optimalen k_f^o(vivo) von 31 mg/h entspricht.

Ausgehend von den Mittelwerten (k_f^o(vitro) = 22,77 mg/h; k_f^o(vivo) = 15,6 mg/h) resultiert eine Verhältniszahl von 1,46, d.h. unter den gegebenen Versuchsbedingungen (Paddle USP XX, 90 min^{-1}; Formiatpuffer pH 4,4, 1000 ml; 37 $\pm$ 0,5°C) erfolgt die In-vitro-Freisetzung 1,46 mal schneller als die in vivo. Das entspricht nunmehr einem k_f^o(vitro) von 45,6 mg/h für eine In-vivo-Freisetzungsrate von 31 mg/h, oder, anders ausgedrückt: In vitro muß die Freisetzung nach 4,8 Stunden abgeschlossen sein, wenn in vivo die Liberation binnen 7 Stunden erfolgt sein soll.

Wie unter C IV, 2.1 und 2.2 abgeklärt, kommen sowohl die Überzugsdicke als auch der PEG-Anteil im Hüllmaterial bei gleich-

bleibender Mikrokapseldimensionierung als Korrekturparameter der Freisetzungsgeschwindigkeit in Betracht. Gemäß Gl. 43 kann somit errechnet werden, daß das nunmehr angestrebte Freisetzungsverhalten von Theophyllin aus Mikrokapseln mit 50% PEG im Überzug (P_F = 6,6 · 10^{-4} cm^2/h zum Zeitpunkt der In-vivo-Testung) durch eine Verringerung der Schichtdicke von 37,1 µm auf 17,3 µm realisiert werden kann. Nach eigenen Erfahrungen sind auch Hüllen dieser Dickenkategorie hinreichend widerstandsfähig gegenüber mechanischen und osmotischen Beanspruchungen während der Freisetzung. Ebenso ist die Vollständigkeit der Umhüllung bei Sprühauftrag unter den in dieser Arbeit angegebenen Versuchsbedingungen (D.IV.1) gewährleistet, d.h. die Freisetzung würde auch bei diesen dünneren Überzügen rein diffusionskontrolliert verlaufen.

Eine weitere Möglichkeit zur Beschleunigung der Freisetzung beruht auf einer Erhöhung des PEG-Anteils im Überzug. Soll die Schichtdicke nach wie vor 37,1 µm betragen, ist die Permeabilität der Mikrokapselhüllen auf P_F = 14,2 · 10^{-4} cm^2/h einzustellen (Gl. 43). Das entspricht einem einzuarbeitenden PEG-Gehalt von 58%, setzt man direkte Proportionalität des PEG-Anteils zur Permeabilität im Bereich zwischen 50 und 60% PEG voraus (Abb. 35).

Diese Kalkulationen berücksichtigen allerdings nicht, ob und inwieweit Stabilitätsprobleme der Überzugsmaterialien über einen Lagerungszeitraum von 8 Monaten hinaus die Permeabilität der Hüllen negativ beeinflußen.

Gerade die Problematik der Freisetzungsstabilität in der vor-

liegenden Arbeit zeigt auf, daß nicht nur eingehende Untersuchungen zur chemischen, sondern auch zur galenischen Langzeitstabilität der Arzneiform unbedingt erforderlich sind. Das gilt auch dann, wenn die Prinzipien der Porendiffusion auf andere Filmbildner übertragen werden (Wechsel der Hilfsstoffe) oder das Auftragen der Überzüge unter Einsatz anderer Lösungsmittel erfolgt.

In diesem Zusammenhang wären Untersuchungen anzuschließen, ob die Befunde, die bei Verwendung organischer Lösungsmittel erstellt worden sind, auch für wäßrige Dispersionen gelten. Wäßrige Dispersionen von PMMA-Copolymeren sind bereits seit Jahren im industriellen Gebrauch (61). Inwieweit eine Abkehr von organischen Lösungsmitteln hin zu wäßrigen Systemen bei Ethylcellulose bessere Ergebnisse hinsichtlich der Freisetzungsstabilität erzielt, sollte Thema weiterer Untersuchungen sein.

Prinzipiell sind die am Beispiel Theophyllin gewonnenen Erkenntnisse auch übertragbar auf die Entwicklung von peroralen Depotarzneiformen mit Substanzen, deren Pharmakokinetik, Dissoziations- und Verteilungsverhalten sowie Sättigungslöslichkeit eine entsprechende Konzeption zuläßt (z.B. Diprophyllin, Etofyllin).

Die Berechnungsgänge sind analog denen für Theophyllin. Als vorrangiger substanzbezogener Parameter ist die Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffs zu betrachten, denn durch sie wird das Freisetzungsverhalten unmittelbar bestimmt. Die erforderlichen Überzugscharakteristika, d.h. in erster Linie

Permeabilitätskonstante der Überzüge und daneben deren Schichtdicke, sowie die Pelletgeometrie, sind dieser Einflußgröße anzupassen, um die angestrebte Freisetzungsgeschwindigkeit zu gewährleisten.

D Experimenteller Teil

I. Bestimmung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Arzneistoffe

1. Analytik

Die eingesetzten Xanthinderivate zeigen sämtlich ein Absorptionsmaximum bei etwa 270 - 275 nm. Unter Zugrundelegung der molaren Extinktionskoeffizienten werden die Konzentrationsbestimmungen UV-spektralfotometrisch durchgeführt.

Durch überlagernde Registrierung der UV-Spektren in Puffern mit unterschiedlichem pH werden die isosbestischen Punkte ermittelt (registrierendes Spektralfotometer DMR 10, Zeiss, Oberkochen). Für diese analytischen Wellenlängen werden Eichgeraden erstellt, molare bzw. spezifische Extinktionskoeffizienten bestimmt und der Gültigkeitsbereich des Lambert-Beer'schen Gesetzes festgelegt (Spektralfotometer PMQ III, Zeiss, Oberkochen) (Tab. 26).

Eingesetzte Puffer: 0,1 N HCl (pH 1,2; I = 0,1)
Ameisensäure/Na-Formiat (pH 4,4; I = 0,1)
KH_2PO_4/Na_2HPO_4 (pH 7,4; I = 0,1)
0,1 N NaOH (pH 12,9; I = 0,1)

Tab. 26: Molare und spezifische Extinktionskoeffizienten der eingesetzten Substanzen am isosbestischen Punkt

	$\lambda_{isosb.}$ (nm)	log ε	$E^{1\%}_{1cm}$
Theophyllin	267	3,980	529,7
Diprophyllin	267,25	3,907	317,3
Etofyllin	269,5	3,951	398,0
Proxyphyllin	266	3,890	326,1

2. Stabilitätsuntersuchungen

Eingesetzte Puffer: 1 N HCl (pH 0,1; I = 1,0)
Formiatpuffer (pH 4,4; I = 0,1)
Na-Borat/NaOH (pH 9,5; I = 0,1)
0,1 N NaOH (pH 12,9; I = 0,1) (vgl. 9)

Arzneistoffbestimmung: diskontinuierlich; UV-spektralfotometrisch am isosbestischen Punkt (PMQ III); Spektrenkontrolle (DMR 10).

Arzneistofflösungen mit der jeweiligen Ausgangsextinktion E_o in vier verschiedenen Puffern werden bei 37 $\pm$ 1°C exponiert. Während in den sauren und schwach alkalischen Puffern für keine der eingesetzten Substanzen eine Extinktionsänderung innerhalb von 72 Stunden festgestellt wird, kommt es bei Diprophyllin, Etofyllin und Proxyphyllin in Puffer pH 12,9 zu einer kontinuierlichen Extinktionsabnahme. Dabei stellt sich nach längstens 170 Stunden ein konstantbleibender Extinktionsendwert E_∞ ein, der wesentlich niedriger als die Ausgangsextinktion ist. Das

weist auf hydrolytische Spaltung unter Ringöffnung hin.

Berechnung des Zersetzungsausmaßes von A aus der gemessenen Extinktionsabnahme (A ⟶ B gemäß erster Ordnung; $t_{Z\ 50\%}$ = Zersetzungshalbwertszeit):

$E_{A(t)}$ = Extinktion von A zum Zeitpunkt t

$E_{B(t)}$ = Extinktion von B zum Zeitpunkt t

$E_{(t)}$ = gemessene Extinktion zum Zeitpunkt t

c_{Ao} = Ausgangskonzentration von A

$c_{A(t)}$ = momentane Konzentration von A

$$E_{(t)} = E_{A(t)} + E_{B(t)} = \varepsilon_A \cdot c_{A(t)} + \varepsilon_B \cdot c_{B(t)} \qquad \text{Gl. 84}$$

$$= \varepsilon_A \cdot c_{A(t)} + \varepsilon_B \left(c_{Ao} - c_{A(t)} \right) \qquad \text{Gl. 85}$$

$$= \varepsilon_A \cdot c_{A(t)} + \varepsilon_B \left(c_{B_\infty} - c_{A(t)} \right) \qquad \text{Gl. 86}$$

$$\varepsilon_A = \frac{E_o}{c_{Ao}} \quad \text{und} \quad \varepsilon_B = \frac{E_\infty}{c_{B_\infty}} = \frac{E_\infty}{c_{Ao}} \qquad \text{Gl. 87}$$

$$c_{A(t)} = \frac{\left(E_{(t)} - E_\infty \right) \cdot c_{Ao}}{E_o - E_\infty} \qquad \text{Gl. 88}$$

Theophyllin: Extinktion unverändert in allen Medien

Diprophyllin: Zersetzung bei pH 12,9; Kinetik 1. Ordnung; +)

$t_{Z\ 50\%}$ = 10,8 h

Etofyllin : Zersetzung bei pH 12,9; Kinetik 1. Ordnung;

$t_{Z\ 50\%}$ = 14,2 h

+) Konzentrationsabnahme von A: linear im halblogarithmischen Raster

Proxyphyllin : Zersetzung bei pH 12,9; Kinetik 1. Ordnung;

$t_{Z\ 50\%}$ = 13,8 h

3. Sättigungslöslichkeiten und Löslichkeits-pH-Profil

Eingesetzte Puffer: 1 N HCl (pH 0,1; I = 1,0)

0,1 N HCl/KCl (pH 1,2 - 3,1; I =const. = 0,1)

Ameisensäure/Na-Formiat (pH 2,6-4,8; I=const. = 0,1)

KH_2PO_4/Na_2HPO_4 (pH 4,9 - 8,0; I = 0,1)

Na-Borat/NaOH (pH 9,2 -10,8; I =const.= 0,1)

0,1 N NaOH (pH 12,9; I = 0,1)

1 N NaOH (pH 13,9; I = 1,0)

Versuchsdurchführung: Rühren der Ansätze bei 37°C bis zur Sättigung (Magnetrührer; mind. 48 h); Probenentnahme durch vortemperierte Mikroeintauchfritte G3; spektralfotometrische Messung der verdünnten Proben. Messung des pH-Werts in den Ansätzen mit Digital-pH-Meter Typ 644 (Knick, Berlin) und Glaselektrode Typ 405 (Ingold, Frankfurt). Die Bestimmung der Basallöslichkeiten erfolgt mit je 5 Parallelansätzen.

Die Einzelwerte der experimentellen Sättigungskonzentrationen sind den berechneten Werten in Tab. 27 gegenübergestellt.

4. Potentiographische pK_s-Wert-Bestimmung (67, 100)

Versuchstemperatur: 37 ± 0,5°C

Diprophyllin, Etofyllin, Proxyphyllin: Hauptversuch: Vorlage von 20 ml 0,25 M-Lösung in 1 N HCl
Titration mit 0,5 N NaOH

Theophyllin, pK_{s1} : Hauptversuch: Vorlage 20 ml 0,02 M-Lösung in 1 N HCl; Titration mit 0,5 N NaOH

pK_{s2} : Hauptversuch: Vorlage von 20 ml 0,02 M-Lösung in 0,1 N NaOH; Titration mit 0,1 N HCl.

Blindversuche : Titrant/Titrator wie im Hauptversuch, aber ohne Arzneisubstanzzusatz.

Durchführung und Registrierung mit Potentiograph E 536, Dosimat E 535, Metrohm, Herisau (Schweiz).

5. Diffusionsverhalten in wäßriger Lösung

25 ml der jeweiligen Lösung (0,025 Mol/l in Formiatpuffer pH 4,4) werden in eine Diffusionsapparatur nach Mørch eingebracht (15, 90) und mit 10 ml arzneistoffreier Pufferlösung vorsichtig überschichtet. Nach 48 Stunden wird in dieser Flüssigkeit die Konzentration an diffundiertem Arzneistoff spektralfotometrisch bestimmt. Der relative Diffusionswert errechnet sich als Quotient aus diffundierter und vorgelegter Substanzmenge.

Versuchstemperatur: 22 ± 2°C.

Tab. 27: Experimentelle und berechnete Sättigungskonzentrationen von Theophyllin bei 37°C in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration

Puffer	pH der Lösung	c_s experim. (mMol/Liter)	c_s berechnet (mMol/Liter)
1N HCl	0,11	220	202
0,1N HCl + KCl	1,14 +)	77	75
-"-	1,22 +)	72	73
-"-	1,62 +)	66	67
Formiat	2,94 +)	64	63
-"-	3,97 +)	63	62
-"-	4,41 +)	62	-
Phosphat	7,25 +)	72	71
-"-	7,68 +)	89	86
-"-	8,00 +)	126	112
0,1N NaOH	8,55 +)	226	238
2N NaOH + NaOH fest	9,15	700	762
-"-	9,72	364	717
-"-	11,82	280	700
-"-	12,39	244	700
-"-	12,58	176	700
-"-	12,78	84	700

+) Ionenstärke der eingesetzten Puffer: I = 0,1

Tab. 28: Relative Diffusionswerte von Theophyllin und -derivaten

Ansatz	1	2	3	4	5
Theophyllin	5,29	5,19	4,96	5,81	5,18
Diprophyllin	4,17	3,88	3,94	4,43	3,66
Etofyllin	4,58	4,20	4,53	4,36	4,15
Proxyphyllin	4,53	4,21	4,14	4,92	4,18

6. Verteilungskoeffizienten

6.1 n-Octanol/Puffer

Von jeder Substanz werden mehrere Lösungen in octanolgesättigtem Formiatpuffer pH 4,4 mit Konzentrationen zwischen ca. 3 und $15 \cdot 10^{-5}$ Mol/Liter eingesetzt. Je 50 ml dieser Lösungen werden mit 50 ml wassergesättigtem n-Octanol 24 Stunden lang geschüttelt ($22 \pm 1^{o}C$). Nach erfolgter Phasentrennung wird die Restkonzentration in der wäßrigen Phase, c_{H_2O}, spektralfotometrisch bestimmt. Die Konzentration in der Octanolphase errechnet sich als Differenz zur Ausgangskonzentration $c_{o\ H_2O}$, so daß gilt:

$$VK = \frac{c_{o\ H_2O} - c_{H_2O}}{c_{H_2O}} = \frac{E_{oH_2O} - E_{H_2O}}{E_{H_2O}}$$

Tab. 29: Verteilungskoeffizienten von Theophyllin und -derivaten zwischen wassergesättigtem n-Octanol/ octanolgesättigtem Formiatpuffer pH 4,4 (22 ± 1°C)

Anfangskonz. ($\cdot 10^5$ Mol/l)	3	6	9	15
Theophyllin	0,925	0,843	0,835	0,930
Diprophyllin +)	0,120	0,088	-	0,067
Etofyllin	0,299	0,278	0,303	0,308
Proxyphyllin	0,631	0,632	-	0,645

+) Die Streuung der VK-Werte von Diprophyllin resultiert aus Meßungenauigkeiten bei niedrigen Endextinktionen.

Für Ausgangskonzentrationen von $5 \cdot 10^{-5}$ Mol/l und $50 \cdot 10^{-5}$ Mol/l wird nachgewiesen, daß keine Konzentrationsabhängigkeit der VK-Werte besteht.

6.2 Ethylcellulose/Puffer

50 ml wäßriger Lösung ($15 \cdot 10^{-5}$ Mol/l in Formiatpuffer pH 4,4) werden mit je 500 mg zuschlagsfreier Ethylcellulosemembran (Ausguß aus 5%iger Methylenchlorid-Lösung) über einen Zeitraum von 90 Tagen bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Bestimmung der Restkonzentration in der wäßrigen Phase erfolgt spektralfotometrisch. Die Unterschiede zwischen Ausgangs- und Endextinktion sind so geringfügig, daß eine Quantifizierung des Verteilungsverhaltens unmöglich ist.

7. Auflösungsgeschwindigkeit von Theophyllin

Die Vorversuche zur Auflösungsgeschwindigkeit von Theophyllin bzw. Theophyllin-Monohydrat werden durchgeführt gemäß der Paddle-Methode nach USP XX, jedoch mit geringfügig modifiziertem Rührblatt [+].

Die Apparatur wird in Anlehnung an Literaturangaben zusammengestellt (113, 114, 115).

Prüfgefäß: Dreihals-Rundkolben 1000 ml

Rührer PTFE-Rührer mit Glasschaft und Führung

Rührblatt: Halbmond-Blatt, 3,2 mm dick, 75 mm lang, 24 mm hoch (Bohlender, Lauda 1)

Position: zentriert; Unterkante des Rührblatts 2,5 cm über dem tiefsten Punkt des Kolbenbodens

Rührmotor: JKA-Rührwerk RW 18 (Jahnke & Kunkel, Staufen)

Rührgeschwindigkeit: 80 min^{-1}

Prüfflüssigkeit: Formiatpuffer pH 4,4, 1000 ml; 37 $\pm$ 1 ^{o}C

Substanz: 350 mg; Fraktion 40 - 100 µm

Arzneistoffbestimmung: diskontinuierlich; spektralfotometrisch

8. Schmelzverhalten von Theophyllin und Theophyllin-Monohydrat

Der Schmelzbereich von ungetrocknetem und 5 Stunden bei 37°C getrocknetem Theophyllin-Monohydrat wird thermoanalytisch bestimmt und registriert, ebenso der Temperaturbereich, in dem die Hydratwasserabgabe erfolgt.

[+] Zur Unterscheidung von der Paddle-Apparatur nach USP XX wird diese Freisetzungsapparatur im Text mit "Paddle-E" bezeichnet.

Gerät: Thermoanalysator Fusomat II (Heraeus, Hanau), mit Schreiber Servogor 310 (Metrawatt, Nürnberg); Thermoelement mit Glaskapillare

Aufheizgeschwindigkeit: 10°C/min.

Spannungsbereich: 2 mV

Schreibergeschwindigkeit: 30 mm/min.

II. Untersuchungen an isolierten Membranen

1. Verdunstungszahlen von Lösungsmitteln

Umfangreiche Voruntersuchungen zur Präparation isolierter Membranen zeigen, daß Flexibilität und Stabilität von Ethylcellulosefilmen hochgradig von der Zusammensetzung des Lösungsmittels abhängig sind. Eigene Untersuchungen bestätigen Literaturangaben (53), wonach relativ unpolare Lösungsmittel (Xylol, Toluol) um ein Vielfaches stabilere Filme ergeben als polare (Ethanol, Aceton). Außerdem beeinflußt die Flüchtigkeit des Solvens die Membraneigenschaften. Lösungsmittel mit hoher Verdunstungsgeschwindigkeit liefern wenig belastbare Filme. Aus Chloroform ausgegossene Membranen erweisen sich beispielsweise als spröde und brüchig.

Die für die Darstellung isolierter Membranen in Frage kommenden Lösungsmittel werden daher auf ihre relativen Verdunstungszahlen (VZ) hin untersucht (Tab. 30). Kenntnis der Verdunstungsgeschwindigkeiten von Lösungsmitteln läßt in gewissem Umfang Rückschlüsse auf die mechanischen Eigenschaften der Membranen zu (56, 77).

Durchführung: Lösungsmittel und Geräte werden auf die Versuchstemperatur vortemperiert. Auf einer Waage befindet sich eine tarierte Petrischale (Durchmesser 10 cm), umgeben von einem 30 cm hohen Zylinder, um gleichmäßige turbulenzfreie Verdunstung zu gewährleisten. Je 5 ml Solvens werden binnen 5 sec. einpipettiert und der prozentuale Gewichtsverlust pro Minute bestimmt (Abb. 75) [+].

Die Untersuchungen erfolgen bei 20°C und teilweise zusätzlich bei 40°C.

Korreliert man die Steigungen (S_{VZ}) der resultierenden Geraden mit S_{VZ} von Diethylether, erhält man die relativen Verdunstungszahlen (VZ von Diethylether = 1).

[+] Durch Verschiedenartigkeit der Meßmethoden streuen die Literaturangaben mitunter erheblich (78). Der prozentuale Gewichtsverlust wird im DIN-Merkblatt 53249 - Dipenten - als Charakteristikum der Verdunstungsgeschwindigkeit angegeben.

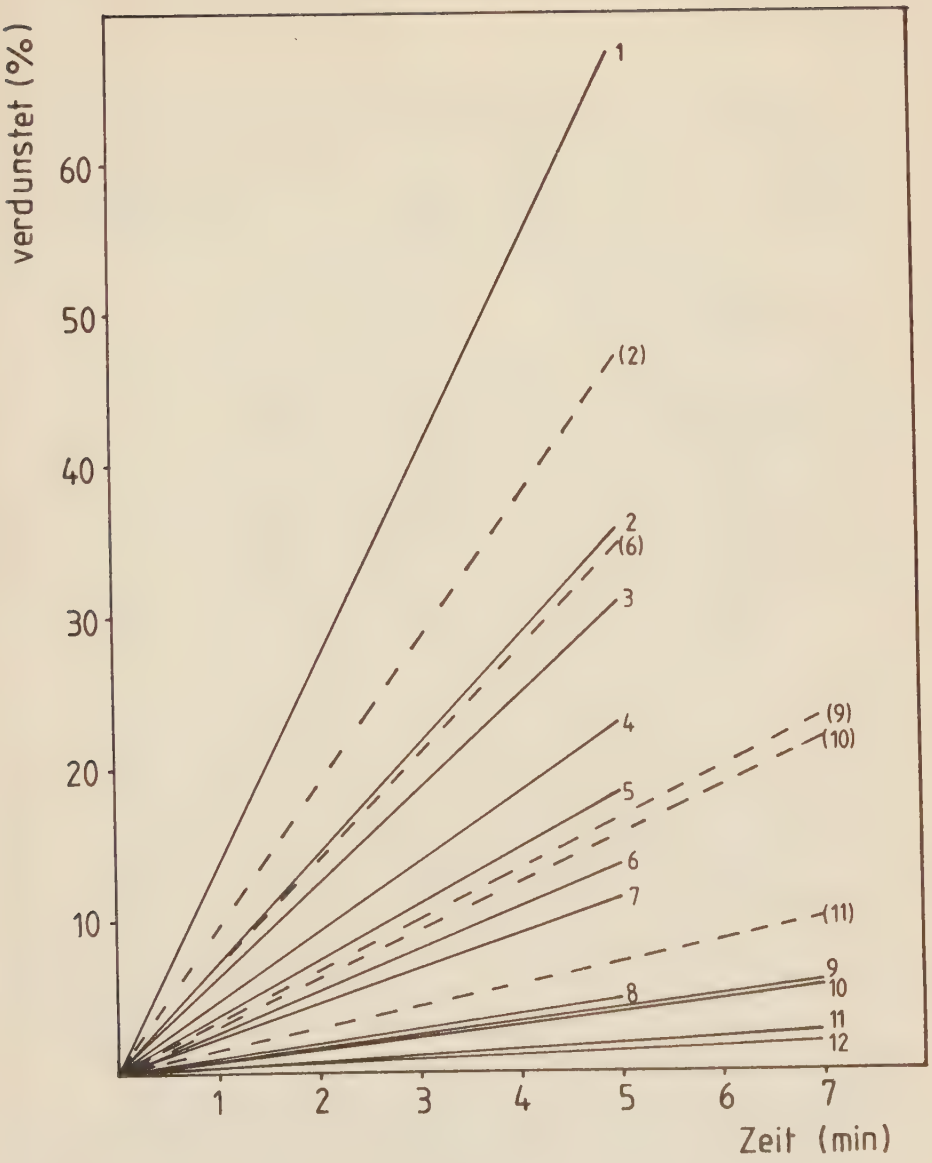


Abb. 75: Verdunstungsgeschwindigkeit von Lösungsmitteln

——— bei 20°C

----- bei 40°C

Die Ziffern entsprechen der Numerierung der Lösungsmittel in Tab. 30

Tab. 30: Verdunstungszahlen von Lösungsmitteln bei 20 und 40°C

Nr.		20°C: S_{VZ} (% min^{-1})	VZ	40°C : S_{VZ} (% min^{-1})
1	Diethylether	13,47	1,0	
2	Methylenchlorid	7,17	1,9	
3	Aceton	6,21	2,2	9,41
4	n-Hexan	4,59	2,9	
5	Chloroform	3,72	3,6	
6	Methanol	2,76	4,9	6,96
7	Cyclohexan	2,25	6,0	
8	Dioxan	0,96	14,1	
9	Toluol	0,84	16,0	3,36
10	Toluol/Xylol 2,5:1	0,78	17,3	3,12
11	Xylol	0,35	38,0	1,44
12	Wasser	0,29	47,1	

2. Herstellung der Membranen

2.1 Zuschlagsfreie Membranen

Ethylcellulose wird im Lösungsmittel vollständig gelöst (Feststoffanteil 2,5%). Von dieser Lösung werden i.a. 25 ml auf Quecksilber aufgegossen (Oberfläche 167 cm^2). Das Abdunsten des Lösungsmittels erfolgt im Abzug bei Raumtemperatur und konstantem Luftdurchsatz. Die Substratschale ist von einem 50 cm hohen Zylinder umgeben zur Ausschaltung von Turbulenzen.

Nach erfolgter Ausbildung eines zusammenhängenden Films wird die Membran abgenommen und 48 Stunden über Blaugel/festem Paraffin bei Wasserstrahlvakuum getrocknet.

2.2 Membranen mit hydrophilen Zuschlägen

Der entsprechende Prozentsatz Ethylcellulose wird durch Hydrophilisator (PVP bzw. PEG 1500) substituiert. Der Gesamtfeststoffanteil in Lösung beträgt wiederum 2,5%.

2.3 Gesprühte Membranen

Die gleichen Lösungen wie bei den Membranausgüssen werden mittels einer Sprühpistole (W 320 mit Standarddüse 0,7 mm, Wagner, Friedrichshafen) innerhalb des Trocknungszylinders aus 30 cm Höhe auf Quecksilber aufgebracht. Insgesamt werden je zehn dünne Schichten aufgesprüht (Sprühdauer 2 sec.), davon jede nach oberflächlicher Abtrocknung der vorhergehenden.

Die mechanische Beschaffenheit speziell der PEG-haltigen Membranen ist hochgradig vom Lösungsmittel abhängig (Tab. 31). Sein Lösevermögen für PEG 1500 und Ethylcellulose sollte so abgestimmt sein, daß beim Gelieren der obersten Membranschicht im Verlauf der Lösungsmittelverdunstung Polymerenmaterial und Hydrophilisator in etwa gleichem Verhältnis abgeschieden werden, um eine homogene Durchdringung der Komponenten zu erreichen.

Als bestmögliches Lösungsmittel stellte sich hierbei das Xylol/Toluol-Gemisch im Volumenverhältnis 1:2,5 heraus.

Aufgrund der auffälligen Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit von PEG 1500 in vielen Lösungsmitteln (78) ist die Temperaturnormierung des Abdunstungsvorgangs besonders zu beachten.

Tab. 31: Eigenschaften von Ethylcellulosemembranen mit 30% PEG 1500 in Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel

Lösungsmittel	Aussehen der Membran	PEG-Verteilung	Hg-Sorption	Permeabilität für Theophyllin
Aceton	grau, unelastisch	inhomogen	stark	-
Methanol	weiß, marmoriert, brüchig	inhomogen	-	(+) +)
Ethanol	weiß, marmoriert, unelastisch	inhomogen	-	-
Methylenchlorid	weiß, sehr spröde	inhomogen	-	-
Chloroform	weiß, spröde	inhomogen	-	-
n-Propanol	grau, elastisch	homogen	sehr stark	-
Dioxan	grau, spröde	homogen	stark	-
Xylol	transparent, elastisch; wellig	homogen	-	+
Toluol	transparent, etwas brüchig	homogen	-	+
Xylol/Toluol 1:2,5	transparent, elastisch	homogen	-	++

+) Permeabilitäten nicht reproduzierbar

3. Bestimmung der Membrandicken

Es wird die Einheitlichkeit jeder Membran sowie die Reproduzierbarkeit der Membranen untersucht.

3.1 Dickeneinheitlichkeit innerhalb einer Membran

Durch fünf Parallelschnitte und einen halbierenden Schnitt wird jede Membran in 12 Felder geteilt (Abb. 76).

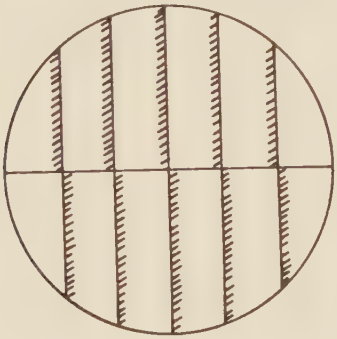


Abb. 76: Schnittführung zur Bestimmung der Membrandicke

Jede Schnittkante der Parallelschnitte wird achtfach vermessen. Das Membransegment wird hierzu hochkant zwischen zwei geschliffenen Glasplättchen mit konstantem Druck fixiert. Mittels mikroskopischer Projektion (Mikroskop Standard 14, Zeiss, Oberkochen) wird die Schichtdicke ermittelt (80 Einzelmessungen pro Membran; s_{rel} zwischen 6,7 und 10,7%).

Dickenbestimmungen mittels Mikrometerschrauben erweisen sich

wegen der Kompressibilität der Membranen als zu ungenau (vgl. 7).

3.2 Dickenmessung von Membranen nach erfolgtem Diffusionsversuch

Jede Membran wird im Anschluß an einen Diffusionsversuch segmentiert und an drei Schnittkanten mit je drei Meßpunkten ausgemessen (Abb. 77). Das Mittel dieser Dickenwerte wird zur Berechnung der P_D - Werte herangezogen.

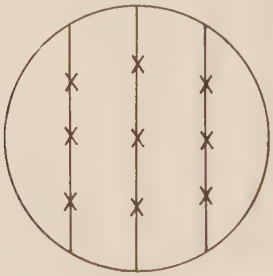


Abb. 77: Schnittkanten bzw. Meßpunkte bei Dickenbestimmung ausgelaugter Membranen

3.3 Vergleichende Dickenmessung an nativer (= PEG enthaltender) und ausgelaugter Membran

Drei PEG-haltige Membranen werden halbiert. Zwei unterschiedliche Hälften werden gem. 3.2 nativ vermessen, die anderen Hälften ausgelaugt (2 Stunden, 37°C). Davon werden zwei verschiedene Hälften vor dem Ausmessen bis zur Gewichtskonstanz

getrocknet (37°C), die beiden anderen Hälften im gequollenen Zustand bestimmt.

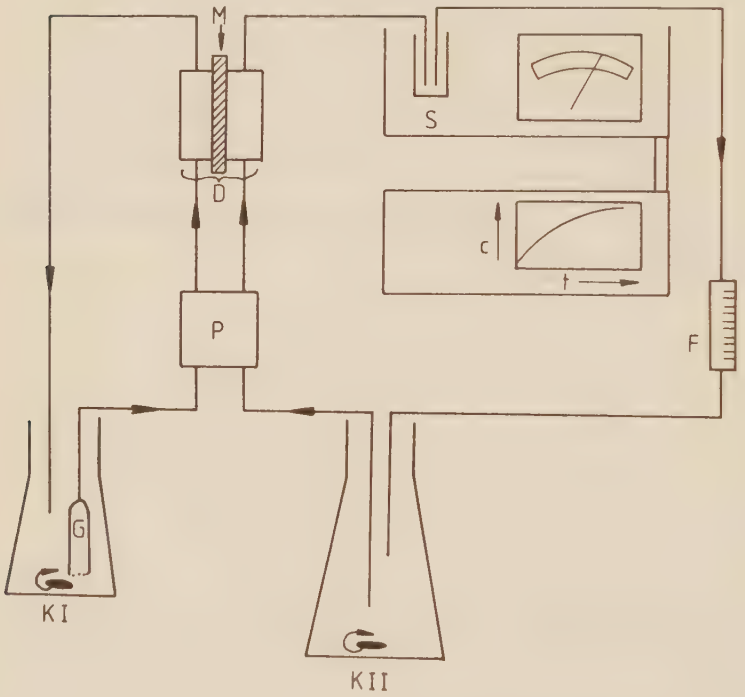
Es ergeben sich folgende Dickenverhältnisse (bezogen auf ausgelaugte, getrocknete Membran = 100%):

15% PEG enthaltende Membran:	nativ:	115,6%
	gequollen:	101,3%
40% PEG enthaltende Membran:	nativ	110,9%
	gequollen:	102,3%

Es zeigt sich somit eine vernachlässigbare Dickenzunahme durch Quellung (1,3 bis 2,3%).

4. Bestimmung der Diffusionsgeschwindigkeiten

Apparativer Aufbau:



D : Diffusionszelle des SARTORIUS-Resorptionsmodells (Type A; Sartorius, Göttingen)

M : Membran; exponierte Membranfläche: 40 cm^2

K I : Kompartiment I; 100 ml gesättigte Lösung mit Bodenkörper; gerührt; 37°C

K II : Kompartiment II; 1000 ml Pufferlösung (=Sink-Bedingungen); gerührt; 37°C; durch Glucosezusatz [+)] an die Osmolarität von Komp.I angeglichen [++)]. Bestimmung des osmotischen Drucks mit Osmometer Typ M (Knauer, Berlin)

P : Schlauchpumpe (Minipuls 2, Abimed, Düsseldorf)

S : Registrierendes Spektralfotometer DMR 10 (Zeiss, Oberkochen)

F : Durchflußmesser (Fischer & Porter, Göttingen)

G : Glasfritte G 1 mit vorgesetztem Glaswollebausch

Die Membranen werden derart in die Diffusionszelle eingespannt, daß die Unterseite (= Kontaktseite zum Quecksilber) stets zum Komp. II hin ausgerichtet ist. Ober- und Unterseite der Membran besitzen unterschiedliche Permeationseigenschaften (2, 4, 56, 71), da der Gelierungs- bzw. Erstarrungsprozeß beim Abdunsten von oben nach unten verläuft. Setzt man die Membran umgekehrt ein, verringert sich die Diffusionsgeschwindigkeit um durchschnittlich 20%.

Der Arzneistoff diffundiert von Komp. I nach Komp. II und wird dort spektralfotometrisch bestimmt.

Die Messung erfolgt am isosbestischen Punkt für alle eingesetzten Pufferlösungen, und zwar kontinuierlich innerhalb des für unverdünnte Lösung meßbaren Extinktionsbereiches, anschließend diskontinuierlich bis zum Ablauf von 8 Stunden.

+) Glucose hat ein mit Theophyllin übereinstimmendes Molekulargewicht und zeigt in den zugesetzten Mengen keinen Einfluß auf Analytik und Diffusionsverhalten.

++) Bei pH 1,14 wird NaCl zur Osmolaritätsangleichung verwendet.

Auswertung: Die Registrierung der Extinktions-Zeit-Profile ergibt Geradenverläufe, aus deren Steigung sich v_D (Einheit: g/h) errechnet.

$$v_D = \frac{10\ (E_2 - E_1)}{E^{1\%}_{1cm}\ (t_2 - t_1)} \quad \text{(Küvettenschichtdicke d=1 cm)} \quad \text{Gl. 89}$$

Die Durchflußgeschwindigkeit (i.a. 9 ml/min.) wird an der Schlauchpumpe geregelt, und, nach exakter Messung des Volumendurchsatzes pro Zeiteinheit, mittels Durchflußmesser auf ihre Konstanz hin kontrolliert.
Die Flüssigkeiten werden in laminarer Strömung an der Membran vorbeigeführt.

Eingesetzte Puffer für Diffusionsversuche (v_D-pH-Profil):

0,1 N HCl (pH 1,2; I = 0,1)
Formiatpuffer (pH 4,4; I = 0,1)
KH_2PO_4/Na_2HPO_4 (pH 7,4; I = 0,1)
$Na_2CO_3/NaHCO_3$ (pH 9,6; I = 0,1)

Zu Beginn jedes Diffusionsversuchs wird der pH-Wert im Donatorkompartiment überprüft und mit dem des Akzeptorkompartiments verglichen. Bei Erstellung des Diffusionsgeschwindigkeits-pH-Profils sinkt der pH im Donatorkompartiment durch gelöstes Theophyllin von 9,6 um 1,5 Einheiten ab und wird durch tropfenweise Zugabe von 2N NaOH auf einen Wert von 8,85 eingestellt.

Während der Diffusionsversuche erfolgt kontinuierliche Messung des pH-Werts im Akzeptorkompartiment; pH-Veränderungen größer

0,1 Einheiten werden dabei nicht festgestellt.

5. Bestimmung der Wasseraufnahme von Membranen

Genau gewogene Membranabschnitte von ca. 300 mg werden für zwei Stunden in Formiatpuffer pH 4,4 bei 37°C gewässert. Anschließend werden die Membranstücke zwischen Saugpapier sehr gründlich trockengewalzt und ausgewogen. Nach Trocknen bis zur Gewichtskonstanz (37°C) wird das Gewicht nochmals bestimmt.

Das Substitutionswasser wird dabei beim Trockenwalzen, das Quellungswasser bei der Trockenschranktrocknung entfernt. Die Bestimmungen erfolgen an Membranen mit 0, 15, 23, 30 und 40% PEG (Tab. 32).

Die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Bestimmungsmethode wird in Vorversuchen mit Celluosenitrat-Membranfiltern (mittlerer Porendurchmesser 0,05 µm) überprüft: Das aus der Menge des aufgenommenen Wassers errechenbare Porengesamtvolumen stimmt mit den Angaben des Herstellers (Sartorius, Göttingen) überein.

III. Herstellung und Testung von Theophyllinpellets

1. Herstellung nach dem Marumerizer-Prinzip

Gemäß den angegebenen Rezepturen (vgl. C III.2) werden die pulverförmigen Bestandteile gemischt und in einem Laborkneter mit der Bindemittellösung verarbeitet. Nach Durchlaufen eines Extruders (Typ EXD-60, Elanco, Bad Homburg) erfolgt Ausrundung der Strangsegmente in einer schnellaufenden Trommel mit ver-

Tab. 32: Wasseraufnahme von Ethylcellulosemembranen mit unterschiedlichem PEG-Gehalt (37°C; 2h)

PEG (%)	PEG eluierb. (%)	Einwaage (mg)	PEG, eluierb. (mg)	Subst.-wasser (mg)	Gewicht gequollen (mg)	Gewicht getrocknet (mg)	Wassergehalt Gesamt+) (mg)	(%)	Quellungswasser++) (mg)	(%)
0	0	314,6	0	0	315,8	314,6	1,2	0,4	1,2	0,4
15	14,1	292,4	41,2	34,4	294,2	248,6	45,6	15,6	11,2	4,5
15	14,1	244,0	34,4	28,7	245,7	207,6	38,1	15,6	9,4	4,5
15	14,1	577,2	81,4	67,8	581,1	491,1	90,0	15,6	22,2	4,5
23	21,7	328,9	71,4	59,5	332,7	253,4	79,3	24,1	19,8	7,8
23	21,7	265,2	57,1	47,6	266,4	202,7	63,7	24,2	16,1	7,9
30	27,8	288,3	80,1	66,8	292,6	202,2	90,4	31,4	23,6	11,7
30	27,8	249,6	69,4	57,8	253,3	174,8	78,5	31,5	20,7	11,8
40	38,3	349,6	133,9	111,6	358,4	209,9	148,5	42,5	36,9	17,6
40	38,3	311,7	119,4	99,5	318,3	187,2	131,1	42,1	31,6	16,9
40	38,3	332,6	127,4	106,2	340,9	199,3	141,6	42,6	35,4	17,8

+) bezogen auf Einwaage

++) Quellungswasser errechnet sich als Differenz aus Gesamt- und Substitutionswasser und ist prozentual auf die Auswaage an Gerüstsubstanz bezogen.
Das Substitutionswasser entspricht dem tatsächlich eluierbaren Volumenanteil an PEG; ρ_{PEG} = 1,20 g/cm^3

tikaler Drehachse [+]. Anschließend wird fraktioniert und bei 37°C getrocknet.

Diese "Vortrocknung" erfolgt im Trockenschrank; die Trocknungsdauer beträgt 12 Stunden.

Die Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit von Pellets unter dem Einfluß darüber hinausgehender Trocknungszeit wird im Anschluß an Nachtrocknungszeiträume von 2 bis 6 Stunden (Trockenschrank, 37°C) vorgenommen. Nach 24-stündiger Trocknung erweisen sich die Pellets als gewichtskonstant.

2. Friabilitätstest der Pellets

Die Überprüfung der Abriebfestigkeit der Pellets wird in einem Abriebtester für Tabletten (Typ TAP, Erweka, Heusenstamm) vorgenommen. Die eingesetzte Pelletmenge beträgt 10,00 g, die Laufzeit des Geräts 10 min. Die Pellets unterliegen keinerlei Rollverschleiß; dieser Test wird allerdings stark beeinträchtigt durch die elektrostatische Aufladung der Partikel in der Plexiglastrommel und daraus resultierender Anhaftung.

Daher wird als praxisnaher Test die mechanische Belastbarkeit der Pellets in der Wirbelschicht geprüft. 70,0 g Pellets werden

---

[+] Die Anlage arbeitet nach dem Marumerizer-Prinzip und ist ein Eigenbau von Sanol-Schwarz, Monheim. Sie wurde uns freundlicherweise für die Herstellung der Theophyllinpellets zur Verfügung gestellt. Bei Herrn Gießelmann bedanke ich mich hierfür sowie für die gewährte Unterstützung herzlich.

15 Minuten lang im Wirbelschichtgerät (vgl. IV.1.) einem normierten Luftdurchsatz ausgesetzt. Anschließend werden die Feinanteile durch Siebung abgetrennt und die Restmenge intakter Pellets ausgewogen. Die dabei entstandenen Verluste liegen für alle drei Rezepturen unterhalb 3%.

3. Bestimmung der Scheindichte

Eine definierte Einwaage an Pellets wird in einem 25 ml-Pyknometer tropfenweise mit Petrolether versetzt bis zum Erreichen der Eichmarkierung. Die Differenz zwischen 25 ml und dem verbrauchten Volumen an Dispersionsmittel entspricht dem Pelletvolumen.

Bei bekannter Scheindichte ρ_s läßt sich, geometrische Einheitlichkeit der Partikel vorausgesetzt, der Pelletradius r ermitteln:

$$r = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot M_{ges}}{4 \, n \cdot \pi \cdot \rho_s}} \qquad \text{Gl. 90}$$

Dazu wird für eine bestimmte Pelletmenge M_{ges} die Anzahl n einzelner Pellets bestimmt.

4. Auflösungsgeschwindigkeit der Pellets

Die Untersuchungen zur Auflösungsgeschwindigkeit von Pellets in Abhängigkeit von Rezeptur bzw. Trocknungsgrad werden in der gemäß D I.7. zusammengestellten Freigabeapparatur (Paddle-E) unter den dort aufgeführten Versuchsbedingungen durchgeführt.

Substanz: 110 mg Pellets ($\hat{=}$ 100 mg Theophyllin);
Fraktionen: 800 - 1000 µm bzw. 800 - 1200 µm

IV. Herstellung und Testung von Mikrokapseln

1. Besprühung der Pellets im Wirbelschichtverfahren

Gerät: STREA I; Aeromatic, Muttenz (Schweiz)

Arbeitsbedingungen:

Eingesetzte Menge:	70 g Pellets [+], getrocknet bis zur Gewichtskonstanz
Lacklösung:	Feststoffgehalt 10%, Lösungsmittel: Chloroform
Verdüsung:	Zweistoffdüse; Zerstäubungsdruck 1,5 bar; kontinuierliche Versprühung; Zuführung der Lösung mittels Schlauchpumpe (10 ml/min.)
Zulufttemperatur:	36°C
Nachtrocknung:	5 Minuten bei höchstem Luftdurchsatz

Elektrostatische Aufladungen im Wirbelbett werden über eine geerdete Kupferlitze abgeführt.

Die Mikrokapseln jeder Charge werden bei Raumtemperatur und -feuchte in dicht verschlossenen Schraubgefäßen aufbewahrt.

[+] Der Hersteller des Wirbelschichtgerätes nennt 200 g als Mindesteinsatzmenge. Durch Optimierung aller Versuchsbedingungen ist jedoch das Verarbeiten wesentlich geringerer Mengen mit sehr guter Reproduzierbarkeit möglich. Beim Besprühen des fünffachen Ansatzes unter gleichen Bedingungen wurden identische Ergebnisse erzielt.

2. Bestimmung der Schichtdicken

In kaltem, wasserfreiem Chloroform sind Ethylcellulose und PEG 1500 sehr gut löslich, Theophyllin und die Pelletisierhilfsstoffe dagegen praktisch unlöslich.

Die Überzugsmengen werden durch quantitatives Ablösen gravimetrisch bestimmt und daraus die Schichtdicken berechnet.

Durchführung: 5 g getrocknete Mikrokapseln, genau gewogen (=E), werden auf einer G3-Fritte mit 25 ml Chloroform versetzt. Nach 30 sec. wird die Lösung abgenutscht; die verbleibenden Pellets werden zweimal mit je 10 ml Chloroform nachgespült.

Im Rückstand ist mit Zwikker-Reagenz kein Theophyllin nachweisbar. Die Pellets werden bei 37°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und ausgewogen (= A).

Die Dichten $\rho_{\ddot{U}}$ von Ethylcellulose-PEG-Mischungen entsprechend der Überzugszusammensetzung werden gemäß D III.3 bestimmt. (Dispersionsmittel: Petrolether).

Unter Zugrundelegung der bekannten geometrischen Dimensionierung der Pellets (vgl. C III.4.) kann die Überzugsdicke d errechnet werden (r_1 = Radius eines Pellets; r_2 Radius einer Mikrokapsel; alle übrigen Symbole: vgl. B II.2.).

$$d = r_2 - r_1 \qquad \text{Gl. 91}$$

$$V_{ges} = \frac{4}{3} \pi r_2^3 \qquad \text{Gl. 92}$$

$$V_{ges} = V_{Ü} + V_P = \frac{M_P \ (E - A)}{\rho_{Ü} \cdot A} + V_P \qquad \text{Gl. 93}$$

$$d = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} \left(V_P + \frac{M_P \ (E - A)}{\rho_{Ü} \cdot A} \right)} - r_1 \qquad \text{Gl. 94}$$

Die theoretisch möglichen Überzugsdicken unter der Voraussetzung quantitativen Lackauftrags errechnen sich aus dem Feststoffanteil der Lacklösung und der Gesamtoberfläche der eingesetzten Pelletmenge.

3. Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit von Theophyllin

Der Einfluß vom pH des Freigabemediums, prozentualem PEG-Gehalt des Überzugs und Schichtdicke auf die Freisetzungsprofile wird jeweils in der Freigabeapparatur gemäß D.I.7. untersucht (Paddle-E), i.a. einen Tag nach Herstellung der Mikrokapseln.

Alle weiteren Freisetzungsversuche werden mit der Original-USP-XX- Apparatur durchgeführt (USP XX Paddle).

Gerät: Dissolution System USP XX "Easi Lift" (Six Spindle/Paddle); Hanson, Northridge, Ca.(USA)

Freigabemedien: je 1000 ml; Formiatpuffer (pH 4,4; I = 0,1)
Gastric Fluid NF XIV ohne Enzyme
Intestinal Fluid NF XIV ohne Enzyme

Bestimmung der freigesetzten Arzneistoffmenge: diskontinuierlich, ohne Volumenergänzung; spektralfotometrische Messung (DMR 10) am isosbestischen Punkt.

Auswertung: Der Prozentsatz an freigegebenem Arzneistoff wird gegen die Zeit aufgetragen. Zwischen 10 und 90 Prozent sind die Verläufe praktisch linear. Aus den über lineare Regression ermittelten Steigungen ergeben sich die k_f^o - Werte.

4. Herstellung und Besprühung von Brikettgranulat

Eine Pulvermischung gemäß der Pelletrezeptur, jedoch mit dem gesamten Hydroxypropylcelluloseanteil in Pulverform, wird brikettiert (Exzenterpresse Frogerais), desaggregiert (Trockengranulierer TG II S, Erweka, Heusenstamm), fraktioniert und besprüht (vgl. Pellets). Die Freigabeuntersuchungen erfolgen analog in der USP-XX-Apparatur.

V. Bestimmung des PEG-Gehaltes in Membranen und Mikrokapselüberzügen; Freisetzung von PEG

Analytik: pH-unabhängige Mikrobestimmung durch Trübungsmessung nach Ausfällen mit 50%igem Mayer's Reagenz (DAB 7) (75).
Messung mit Trübungsfotometer LTP 3 (Dr. Lange, Berlin) zum Zeitpunkt maximaler Trübung.
Registrierung des zeitlichen Trübungsverlaufs mit Schreiber Servogor 310 (Metrawatt, Nürnberg).
Auswertung über Eichgeraden der entsprechenden Trübungsbereiche (Abb. 36, 78).

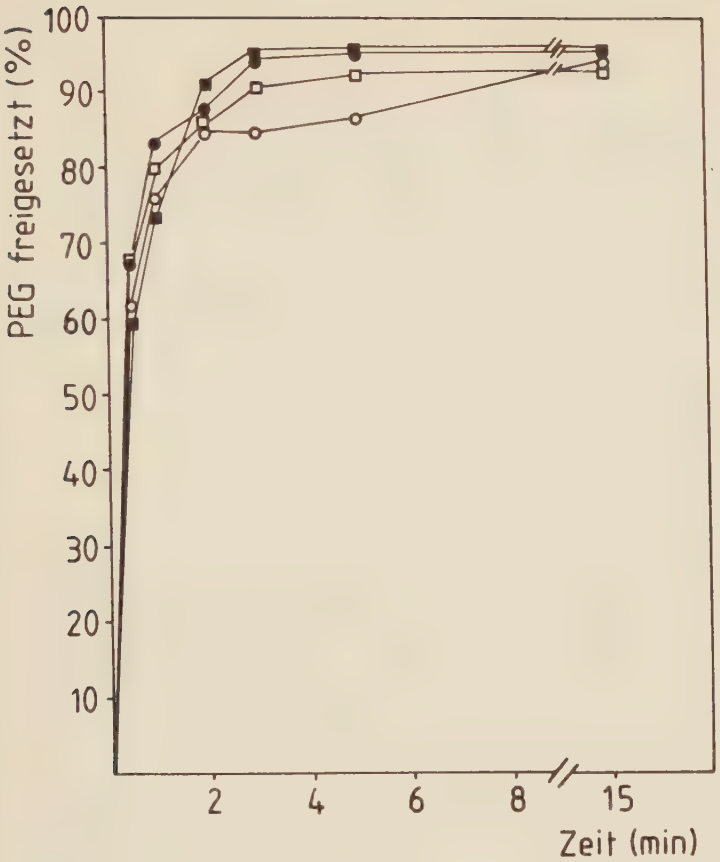


Abb. 78: Freisetzungsgeschwindigkeit von PEG 1500 aus Ethylcellulose - Membranen mit unterschiedlichen PEG-Anteilen

Versuchsbedingungen: Paddle-E, 90 min^{-1};
Formiatpuffer pH 4,4 (I=0,1)
$37 \pm 1^{\circ}C$

- 15% PEG
- 23% PEG
- 30% PEG
- 40% PEG

VI. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen [+)]

Gerät: Präparationsanlage Z 400 (Leybold, Köln), Mikroskop ISI-60 (Intern. Scientific Instruments, München) mit Microanalysis System Ortec 6230 (Ortec, München)

Durchführung: Die Proben werden mit Gold gesputtert und unter Vakuum (10^{-3}Torr) abgerastert (Vergrößerungen: 30 bis 4000fach).

VII. In-vivo-Testung der Arzneiform

1. Durchführung der Untersuchung [++)]

1.1 Probanden

Die Versuche erfolgten an sieben männlichen Probanden mit einwandfreiem Gesundheitszustand und normalen Blut- und Urinwerten. Die Probanden waren ausnahmslos Nichtraucher und konsumierten Alkohol nie oder nur in mäßigen Mengen.

Alle Probanden wurden angewiesen, 48 Stunden vor Beginn und während der Studie keinen Alkohol, keine anderen Medikamente und keine xanthinhaltige Nahrung und Getränke zu sich zu nehmen.

+) Die Aufnahmen entstanden im Institut für Angewandte Physik der Universität Düsseldorf. Bei Herrn Prof. Dr. Kranz bedanke ich mich herzlich für die geleistete Hilfestellung bei der Bedienung der Geräte.

++) Der größte Teil der Versuchsplanung und die gesamte Versuchsdurchführung erfolgte durch Klinge Pharma, München, bzw. durch das Institut für Klinische Pharmakologie (IPHAR), München. Die Rohdaten wurden uns übermittelt. Sämtliche Auswertungen wurden am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf vorgenommen.

Die Probanden fasteten 12 Stunden vor Applikation bis zur 2. Stunde nach Applikation. Dann erfolgte Einnahme eines Standardfrühstücks, desweiteren regelmäßige Einnahme normaler Mahlzeiten unter Aufrechterhaltung der xanthinfreien Lebensweise. Die maximale Flüssigkeitsaufnahme wurde auf 2 - 2,5 Liter pro Tag festgesetzt. Die Probanden vermieden für die Dauer der Versuche körperliche Anstrengung.

1.2 Applikation

Die Applikation erfolgte randomisiert im Rahmen einer umfangreicheren Studie.

Reinsubstanz wurde als Lösung in 70 ml Wasser ohne Nachspülen verabreicht , Kapseln mit Nachspülung von 70 ml Wasser.
Zwischen den Versuchen am jeweiligen Probanden wurde eine "washout"-Phase von fünf Tagen eingehalten.

Vor Applikation der Arzneiform wurde von Klinge Pharma das In-vitro-Freigabeverhalten kontrolliert (USP-XX-Paddle). Die resultierende Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante stimmt mit der von uns für diesen Zeitpunkt ermittelten genau überein (k_f^o = 22,77 mg/h).

1.3 Probenahme

Zu den in Tab. 33 und Tab. 34 angegebenen Zeiten wurden 5 ml venöses Blut (Armvene) aseptisch mittels Braunüle entnommen und in Zentrifugengläser überführt, die 6,5 mg Ammoniumoxalat, 4 mg Kaliumoxalat und 6,5 mg Natriumazid in 100 µl Wasser enthielten.

Tab. 33: Theophyllin-Plasmaspiegel in µg/ml nach Verabreichung von 350 mg Theophyllin als Lösung

Zeit(h)	Proband Nr.	1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$
	Gewicht(kg)	72	68,5	62	77,7	71	64	75	70
0,25		1,7	9,74	2,8	2,2	6,7	6,8	4,6	4,93
0,5		8,3	9,05	8,1	6,3	(18,0)	8,9	9,6	8,38
0,75		11,2	9,33	9,9	7,4	(3,7)	10,8	9,3	9,66
1		11,0	9,22	9,8	8,0	8,6	11,0	9,0	9,52
1,5		9,7	9,74	7,9	7,2	8,1	9,4	7,5	8,51
2		8,6	8,56	7,6	7,4	7,1	8,7	6,6	7,79
4		7,3	7,09	6,3	7,0	4,9	6,2	5,6	6,34
8		4,0	4,40	4,8	4,4	2,9	5,2	3,8	4,21
12		2,4	2,48	2,6	3,3	1,7	3,4	2,0	2,55
24		1,2	0,71	1,3	2,0	0,4	1,7	0,6	1,13

Tab. 34: Theophyllin-Plasmaspiegel in µg/ml nach Verabreichung von 350 mg Theophyllin als Depotarzneiform (D_m = 217 mg; D_i = 133 mg)

Zeit (h)	Proband Nr. 1	2	3	4	5	6	7	$\bar{x}$
0,5	-	1,0	1,2	0,6	1,9	1,57	1,5	1,11
1	1,02	2,7	2,9	1,6	2,2	3,72	2,4	2,36
2	2,5	3,9	4,4	2,8	3,5	4,73	2,7	3,50
4	2,79	4,2	4,5	3,5	3,3	4,31	3,1	3,67
6	3,09	4,2	4,5	3,4	3,1	3,91	3,3	3,64
8	2,97	3,3	3,7	2,9	3,2	3,09	2,7	3,12
12	2,15	3,1	2,8	2,2	1,9	1,6	2,0	2,25
24	1,15	1,6	1,3	1,4	1,1	0,66	1,3	1,22
36	0,67	0,9	1,0	1,0	0,7	0,4	0,8	0,78
48	0,35	0,6	0,8	0,4	0,5	0,25	0,7	0,51

Nach vorsichtigem Mischen wurde 20 min. bei 3000 und 4°C zentrifugiert (Kühlzentrifuge mit Ausschwingrotor, Hettich), das Plasma mittels Pasteurpipette in Glasgefäße überführt und bis zur Analyse bei 2 - 4°C gelagert (Lagerungszeit 24 - 48 Stunden).

1.4 Analytik

Der Theophyllingehalt der Plasmaproben wurde mittels Radioimmunoassay ermittelt (GammaDab^{R} [^{125}I] Theophylline Radioimmunoassay Kit, Clinical Assays, Cambridge, Massachusetts, USA).

2. Simulierungen und Kurvenanpassungen am Analogrechner

Die aus den Modellen I bis IX abgeleiteten Differentialgleichungen können am Analogrechner (MiniAC, EAI, Aachen) über Verbindung einzelner Rechenkomponenten, die definierte mathematische Operationen durchführen, generiert werden.

Dazu finden die Schaltbilder Abb. 79 bis 82 Anwendung.

Durch Einbeziehen von Kippschaltern (MS = "manual switch") in die Stromkreise werden die nötigen Modifizierungen der jeweiligen Basismodelle erreicht.
Bei einem Zeitskalenfaktor [+)] von $2{,}778 \cdot 10^{-4}$ können die kinetischen Parameter in der Einheit h^{-1} direkt auf die Potentiometer eingegeben bzw. am Digitalvoltmeter abgelesen werden.

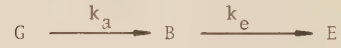
+) Der Zeitskalenfaktor ist der Quotient aus Rechnerzeit und Echtzeit

Die Massen- oder Konzentrationsverläufe in den einzelnen Kompartimenten werden über einen Schreiber wiedergegeben (Varioplotter 1110, EAI, Aachen). Bei Registrierpapier mit cm-Graduierung und 38 cm Zeitachsenlänge wird die Laufzeit des Programmes auf n • 38 sec. eingestellt (n = 1, 2, 3 ....). Damit skaliert 1 cm einen Zeitraum von n Stunden.

Die den Simulierungen und Kurvenanpassungen zugrundegelegten biologischen Modelle sind in Tab. 35 zusammengefaßt.

Tab. 35: Zusammenstellung der biologischen Modelle, die den Simulierungen bzw. Kurvenanpassungen am Analogrechner zugrundegelegt wurden

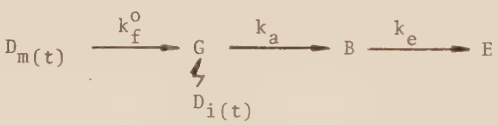
Mod. I



Mod. II

Mod. III

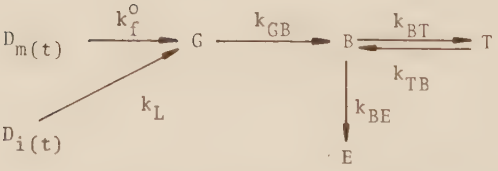
Mod. IV



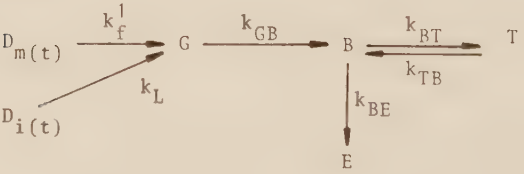
Mod. V

Mod. VI

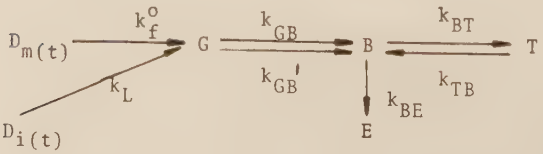
Mod. VII



Mod. VIII



Mod. IX



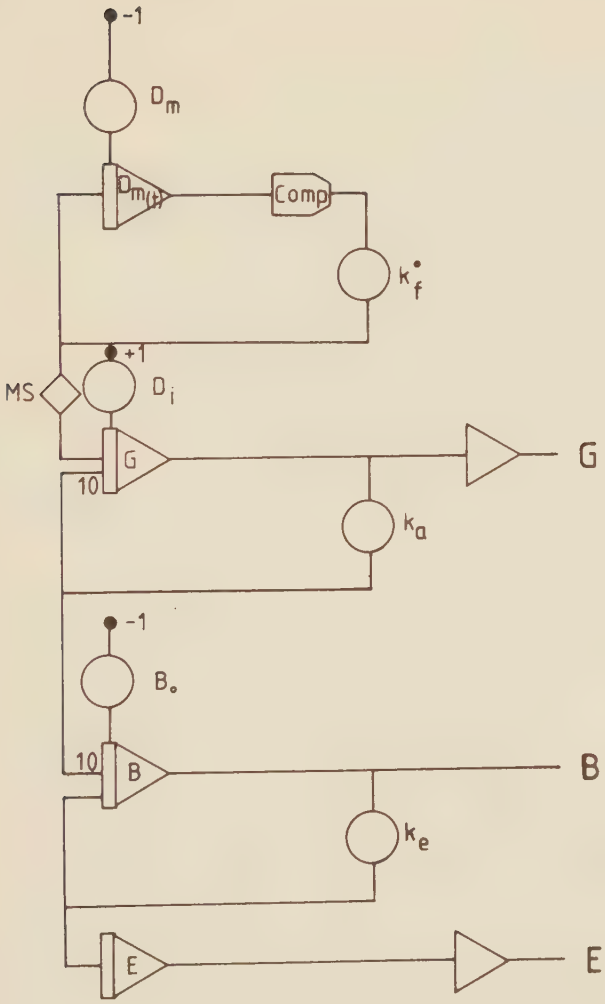


Abb. 79: Analogrechnerschaltbild für Modell IV, beinhaltend Modell I ($D_{m(t)}$ - Kompartiment über MS abgeschaltet) und Modell II ($D_i = 0$)

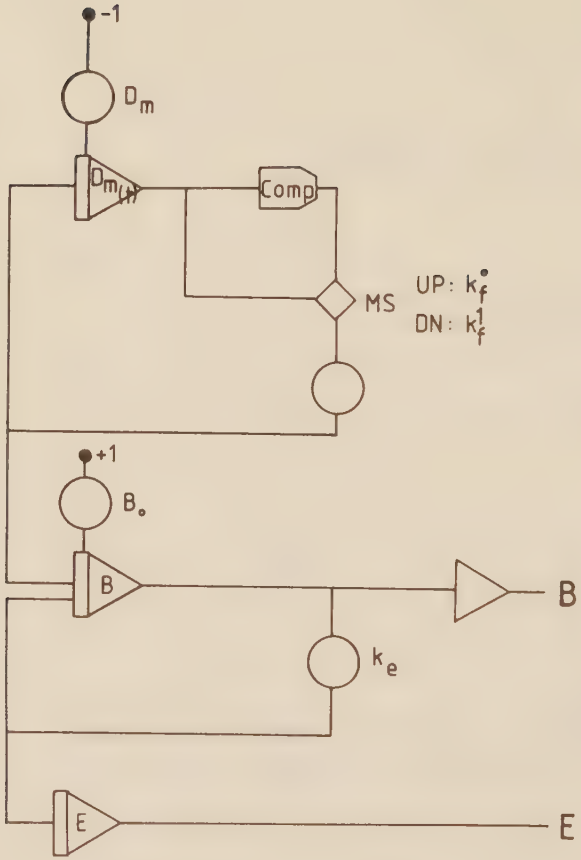


Abb. 80: Analogrechnerschaltbild für Modell III und V
(Modell III: MS in Stellung "UP";
Modell V : MS in Stellung "DN")

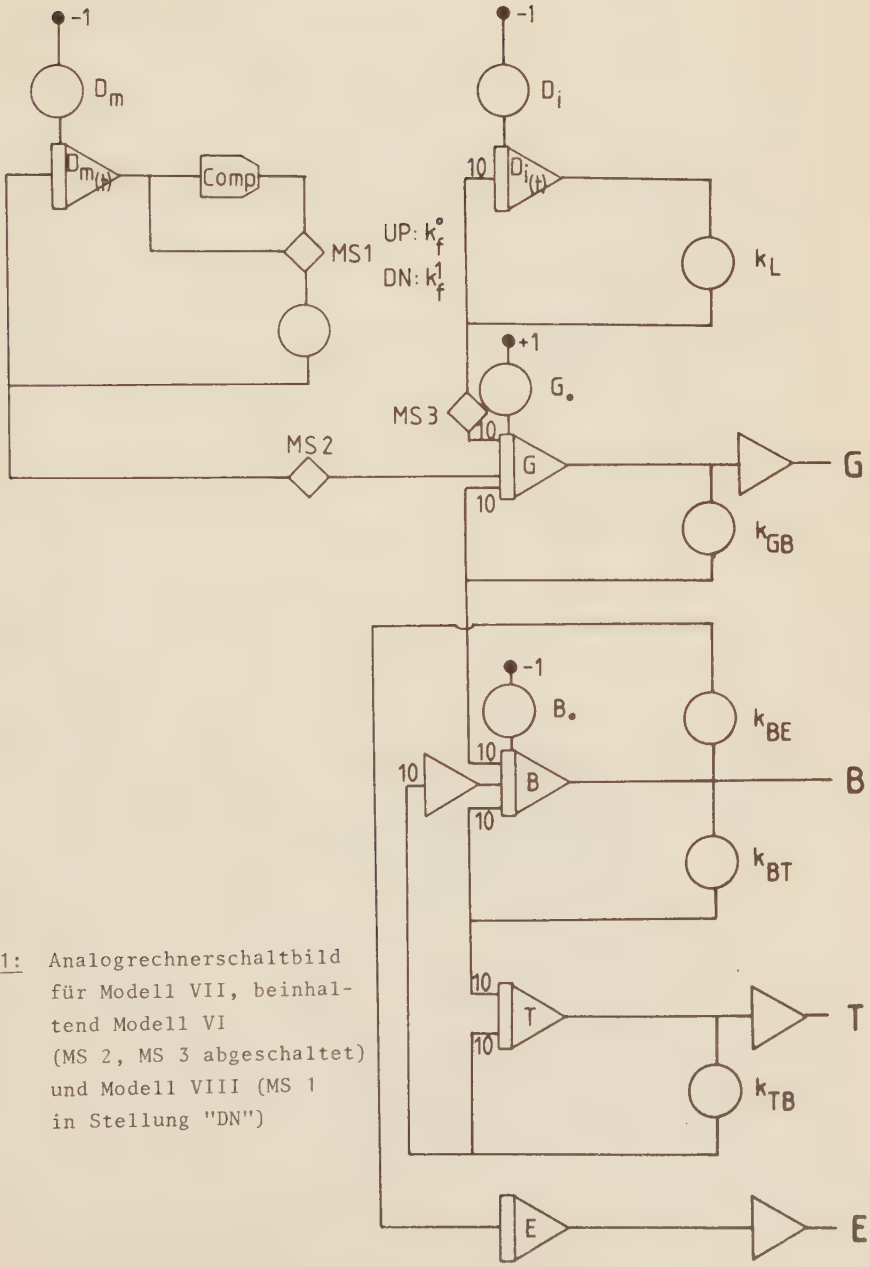


Abb. 81: Analogrechnerschaltbild für Modell VII, beinhaltend Modell VI (MS 2, MS 3 abgeschaltet) und Modell VIII (MS 1 in Stellung "DN")

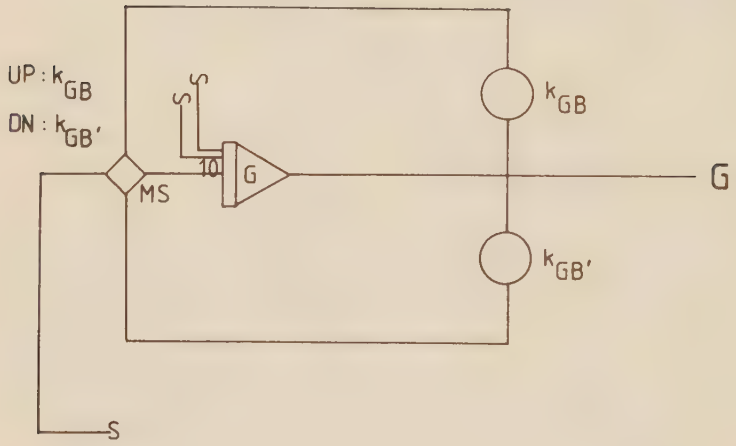


Abb. 82: Analogrechnerschaltbild für Modell IX
(MS in Stellung "UP": k_{GB};
MS in Stellung "DN": $k_{GB'}$)
Im übrigen entspricht das Schaltbild
Modell VII (Abb. 81)

E Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der grundsätzliche Entwicklungsgang einer peroralen Depotarzneiform am Beispiel des Arzneistoffs Theophyllin vollzogen. In Analogrechnersimulierungen bestätigt sich, daß Blutspiegelverläufe unter Ausbildung eines Plateaus bei möglichst niedriger Fluktuation innerhalb der Dosierungsintervalle nur durch eine Freisetzung nach nullter Ordnung erzielt werden können. Diese Liberationskinetik wird technologisch realisiert durch Umhüllung von Arzneistoffpellets mit porenbildenden Überzügen. Vorhergehende Untersuchungen zur Diffusion von Theophyllin durch isolierte zuschlaghaltige Kunststoff-Membranen ergeben dabei Gesetzmäßigkeiten zum Prinzip der Porendiffusion, die sich auf den Freisetzungsmechanismus von Theophyllin aus Mikrokapseln übertragen lassen.

Bezüglich der Konzeption, technologischen Realisierung und In-vivo-Kinetik der Arzneiform resultieren folgende Ergebnisse:

1. Die Abstimmung des Teildosenverhältnisses für ein Blutspiegelplateau im Fließgleichgewicht nach multipler Applikation wird mathematisch erfaßt (Berücksichtigung von Kumulationserscheinungen). In den Gültigkeitsbereich dieser Gleichung fallen Theophyllin und alle Pharmaka mit einer im Verhältnis zur Resorptionsgeschwindigkeit wesentlich langsameren Elimination, soweit sich in erster Näherung ein Ein-Kompartiment-Modell zugrundelegen läßt.

2. Porenbildende Ethylcellulose-Membranen verhalten sich im Prinzip ähnlich wie andere Polymermembranen mit Hydro-

philisatorzuschlägen: Sie bilden nach dem Herauslösen dieser Zuschläge locker strukturierte, poröse Gerüste, durch die Arzneistoffe in dissoziierter wie in undissoziierten Form diffundieren können. Die Diffusionsgeschwindigkeit ist somit abhängig von der Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffs auf der Donatorseite, vom Porositätsgrad der Membran sowie von ihrer Dicke.

Zuschläge von Polyethylenglykol (PEG) 1500 ergeben lineare Durchtrittsprofile gemäß nullter Ordnung, im Gegensatz zu Polyvinylpyrrolidon (PVP) als Hydrophilisator.

Eine Porositätserhöhung der Membran wird durch Erhöhung des PEG-Anteils erreicht; die Permeabilität ist dabei angenähert proportional dem PEG-Gehalt.

3. Die Eigenschaften (und somit Verwendungsfähigkeiten) isolierter Ethylcellulose-PEG-Membranen sind in hohem Maße von der Wahl des verwendeten Lösungsmittels sowie der Herstellungstechnik abhängig. Gegossene Filme weisen eine um ein Vielfaches höhere Permeabilität, größere Homogenität und mechanische Stabilität auf als gesprühte Membranen.

4. Die Mikrokapselüberzüge zeigen ähnliches Verhalten wie isolierte Membranen. Auch hier erfolgt Porenbildung durch rasches Herauslösen des Hydrophilisators. Wie bei isolierten Membranen ist auch bei Mikrokapseln die Endpermeabilität bereits nach spätestens 15 Minuten erreicht. Die Eluierung des PEG erfolgt jedoch bei den Mikrokapseln sehr viel unvollständiger (nur zu 36 bis 53%). Die Permeabilitäten der Filme

sind daher nur mit den tatsächlich eluierten PEG-Anteilen korrelierbar.

5. Die Freisetzung des Theophyllins verläuft weitgehend nach nullter Ordnung. Eindringendes Freigabemedium läßt im Inneren der Mikrokapseln eine gesättigte Lösung entstehen. Die Diffusionsgeschwindigkeit entspricht der pH-abhängigen Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs. Ist gegen Ende der Freisetzung das Vorliegen der Sättigungskonzentration nicht mehr gewährleistet, führt dies zu Abweichungen vom Geradenverlauf.

Auch bei den Mikrokapselhüllen ist die Porosität der Überzüge von ihrem PEG-Gehalt abhängig. Es resultieren ähnliche Permeabilitätskonstanten wie bei den Membranen. Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus der Arzneiform ist somit vorrangig über den Hydrophilisatorzuschlag steuerbar. Daneben kann sie durch den Pelletradius und die Überzugsdicke auf erforderliche Werte eingestellt werden.

6. Unter Zugrundelegung üblicher Schichtdicken und mittlerer Permeabilitätskonstanten wird eine Gleichung zur Berechnung derjenigen Oberflächen bzw. Pelletradien entwickelt, die zur Einstellung einer angestrebten Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung führen.

7. Für die Herstellung gleichförmiger, größeneinheitlicher Pellets als Vorstufe der Mikrokapseln erweist sich ein geringfügig modifiziertes Marumerizer-Verfahren als geeignet. Auf die kompakten, praktisch abriebfreien Kügelchen mit hohem

Arzneistoffgehalt lassen sich homogene, dickeneinheitliche Überzüge im Wirbelschichtverfahren aufbringen.

Überzogene Brikettgranula als Arzneistoffträger besitzen demgegenüber dickenuneinheitliche Hüllen mit zahlreichen Fehlstellen; die Freisetzung verläuft hierbei nicht rein diffusionskontrolliert.

8. Das Auflösungsverhalten der Pellets ist nicht nur durch die bei Herstellung eingesetzte Hilfsstoffkombination beeinflußbar, sondern auch durch die Wahl der pseudopolymorphen Modifikation des Theophyllins: Partieller Kristallwasserverlust des Hydrats und damit verbundene Porositätserhöhung im Inneren der Arzneiform beschleunigen die Auflösung und machen den Trocknungsprozeß zu einem wesentlichen Faktor.

9. Die In-vitro-Freisetzung von Theophyllin aus Mikrokapseln erfolgt weitgehend unabhängig von apparativen Einflußgrößen. In der Paddle-Apparatur nach USP XX bleibt die Liberationsgeschwindigkeit bei Rührgeschwindigkeiten von 60 min^{-1} und mehr konstant.

Elektrolyt- und Tensidzusätze im Freigabemedium verändern die Freigabeprofile praktisch nicht, soweit sie nicht eine Veränderung der Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffs bedingen.

10. Die Freisetzung verlangsamt sich im Verlauf der Lagerung der Arzneiform. Diese Instabilität ist möglicherweise mit strukturellen Veränderungen im Hüllmaterial zu erklären, beruht jedoch weder auf einer Verringerung des eluierbaren PEG-Anteils noch auf einer erniedrigten Auflösungsgeschwin-

digkeit des Arzneistoffs im Kern.

11. Der Diffusionskoeffizient von Theophyllin in den wassergefüllten Poren ist nur wenig niedriger als der theoretisch berechnete Diffusionskoeffizient in Wasser oder Vergleichswerte anderer Verbindungen. Die Erniedrigung ist auf die Tortuosität der Kanäle und Poren in der Polymermatrix zurückzuführen.

Da Verteilung des Arzneistoffs in die Gerüstsubstanz nicht nachgewiesen werden kann, scheint das Prinzip der Porendiffusion weitgehend unabhängig vom eingesetzten Filmbildner anwendbar zu sein.

12. Die Freisetzungskinetik von Theophyllin in vivo entspricht der in vitro. Allerdings ist die durchschnittliche Freisetzungsgeschwindigkeit in vivo etwa um ein Drittel kleiner. Damit erweist sich die Agitation des In-vitro-Modells als zu groß im Vergleich mit der Peristaltik des Verdauungstraktes.

Erhebliche Streuungen der arzneiformspezifischen Parameter in vivo deuten auf interindividuelle Schwankungen der gastrointestinalen Motilität hin, die unterschiedliche Magen-Dünndarmpassagezeiten bedingt. Einer entsprechenden Streuung unterliegen die Bioverfügbarkeitswerte der Erhaltungsdosis bei den einzelnen Probanden. Dennoch wird eine durchschnittliche relative Bioverfügbarkeit von 90% (s_{rel} = 22%) erreicht, wobei die Flächen unter den Blutspiegel-Zeit-Kurven nach Applikation einer Theophyllin-Lösung und der Arzneiform keine statistisch

signifikanten Unterschiede ergeben (P = 0,1).

13. Die Auswertung der Blutspiegeldaten nach Verabreichung einer Theophyllin-Lösung weist auf das Vorliegen eines offenen Zwei-Kompartiment-Modells hin. Die Resorption von Theophyllin nach Verabreichung der Depotarzneiform vollzieht sich den Analogrechner-Anpassungen zufolge in zwei Phasen: Im Bereich des Magens und Dünndarms herrscht rasche Resorption bei geschwindigkeitsbestimmender Freisetzung vor, wohingegen sich nach dem Eintritt der Arzneiform in den Dickdarm die Resorption stark verlangsamt und nun den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt.

14. Die Ergebnisse der In-vivo-Testung lassen eine In-vitro/In-vivo-Korrelation der Freisetzungsparameter zu. Demzufolge muß die Freisetzung in der Paddle-Apparatur nach USP XX um einen Faktor von ca. 1,5 schneller erfolgen, um die den pharmakokinetischen Kalkulationen zugrundeliegenden Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten in vivo zu gewährleisten.

Dabei bleibt abzuklären, ob dieser Faktor auf ähnlich konzipierte Arzneiformen übertragbar ist und damit deren gezielte Entwicklung erleichtert werden kann.

F Literaturverzeichnis

(1) Abdel-Aziz S.A.M., Anderson W.: The influence of casting solvent composition on structure and permeability of acrylic-methacrylic ester copolymer films; J. Pharm.Pharmac. 28, 801 (1976).

(2) Abdel-Aziz S.A.M., Armstrong P.A.M., Anderson W.: Transit in free films; casting solvent effects; J.Pharm.Pharmac. 26 Suppl. 131 P (1974).

(3) Ahrens J.: Vergleichende Theophyllin-Blutspiegeluntersuchungen mit Euphyllin^{R} retard; Dt.Med.Wschr. 102, 482 (1977).

(4) Anderson, W., Armstrong P.A.M., Abdel-Aziz S.A.M.: Transit in free films: surface heterogeneity; J.Pharm.Pharmac. 25 Suppl. 137 P (1973).

(5) Arzneitelegramm 2, 10 (1979).

(6) Baker R.W., Lonsdale H.K.: Controlled release:Mechanisms and rates; Advances in Experimental Medicine and Biology 47, 15 (1974).

(7) Banker G.S., Gore A.Y., Swarbrick J.: Water vapour transmission properties of free polymer films; J.Pharm.Pharmac. 18, 457 (1966).

(8) Bateman N.E., Finnin B.C., Jordan G.J., Reed B.L.: Bioavailability of theophylline from a prolonged-release soft gelatin capsule using HPLC assay of saliva samples; Austral. J.Pharm. Sci. 7, 93 (1978).

(9) Bates R.G., Determination of pH, Wiley, New York, 1964.

(10) Bayer K., Soliva M., Speiser P.: Filmbildner als Überzüge auf festen einzeldosierten Arzneiformen; Pharm.Ind. 34, 483 (1972).

(11) Bechgaard H., Ladefoged K.: Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets; J.Pharm. Pharmac. 30, 690 (1978).

(12) Beckett A.H.: 26. Jahrestag der A.P.V., Antwerpen 1980.

(13) Brockmann A.W.: Die Entwicklung der Theophyllin-Therapie und ihre klinische Bedeutung; Arzneim.-Forsch. 4, 444 (1954).

(14) Brossard D., Massoum R., Poelman M.-C., Chaumeil J.-C.: Contrôle de la vitesse de dissolution "in vitro" II. - Étude critique de l'appareil de Poole; Sci.Techn.pharm. 7, 109 (1978).

(15) Büchi, J., Perlia X.: Beziehungen zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica, 9. Mitt.: Diffusionsvermögen; Arzneim.-Forsch. 10, 1016 (1960).

(16) Burger A.: Das Auflösungsverhalten von Sulfanilamid in Wasser; Pharm.Ind. 35, 626 (1973).

(17) Cohan A., Johnson C.: A rapidly dissolving theophylline tablet; Curr.Therap. Res. 17, 497 (1975).

(18) Cohan J.L.: Analytical profiles of drug substances, Vol. 4, 476 (1975).

(19) Coletta V., Rubin H.: Wurster coated Aspirin I; J.Pharm. Sci. 53, 953 (1964).

(20) Contini S., Atasoy K.: Wirbelschichtgranulierung; Pharm.Ind. 28, 144 (1966).

(21) Cox D.C., et al.: Guidelines for dissolution testing; Pharm.Tech . 2 No. 4 (1978).

(22) Determann H., Lotz R.: Copolymere von Acrylaten und Acrylamid als Träger für Depot-Präparate; Pharm.Ind. 32, 469 (1970).

(23) Dobrinska M.R., Welling P.G.: Blood levels from a sustained-release dosage form; J.Pharm.Sci. 64, 1728 (1975).

(24) Donbrow M., Friedman M.: Permeability of films of ethyl cellulose and PEG to caffeine; J.Pharm. Pharmac. 26, 148 (1974).

(25) Donbrow M., Friedman M.: Enhancement of permeability of ethylcellulose films for drug penetration; J. Pharm. Pharmac. 27, 633 (1975).

(26) Donbrow M., Friedman M.: Controlled release of tripelennamine and other drugs dispersed in ethyl cellulose PEG films; J.Pharm.Pharmac. 28, 23 P (1976)

(27) Donbrow M., Samuelov Y.: Zero order release of drugs from polymeric films; J.Pharm.Pharmac. 28, 21 P (1976).

(28) Donbrow M., Samuelov Y.: Zero order drug delivery from double-layered porous films: release rate profiles from ethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose and polyethylene glycol mixtures; J. Pharm.Pharmac. 32, 463 (1980).

(29) Eckert T., Kilb E., Hoffmann H.: Über Molekülassoziation des Cinchocain (Percain^{R}) und seiner höheren Homologen; Archiv d.Pharm. 297, 31 (1964).

(30) Farhadieh B., Borodkin S., Buddenhagen J.D.: Drug release from methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer matrix I: Kinetics of release; J.Pharm.Sci. 60, 209 (1971).

(31) Florence A.T., Elworthy P.H., Rahman A.: The influence of solution viscosity on the dissolution rate of soluble salts, and the measurement of an "effective" viscosity; J.Pharm.Pharmac. 25, 779 (1973).

(32) Flynn G.L., Yalkowsky S.H., Roseman T.J.: Mass transport phenomena and models: Theoretical concepts; J.Pharm.Sci. 63, 479 (1974).

(33) Friedman M., Donbrow M., Samuelov Y.: Placebo granules as cores for timed release drug delivery systems; J.Pharm.Pharmac. 31, 396 (1979).

(34) Garrett E.: aus "Workshop on basic pharmacokinetics and biopharmaceutics", Hahnenklee, 1979.

(35) Gladke E., v. Hattingberg H.M.: Pharmakokinetik; Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1973.

(36) Gröning R.: Untersuchungen zur biologischen Verfügbarkeit von Nitrofurantoin; DAZ 118, 1354 (1978).

(37) Gumma A., Hess H., Ramsay R.A.: Freigabe von KCl aus einer Retardform; Pharm.Ind. 33, 291 (1971).

(38) Guttman D., Higuchi T.: Reversible association of caffeine and of some caffeine homologs in aqueous solution; J. Am.Pharm. Ass. 46, 4 (1957).

(39) Guttman D., Higuchi T.: NMR evidence for self-association of theophylline in aqueous solution: A response; J.Pharm.Sci. 60, 1269 (1971).

(40) Hänselmann B., Voigt R.: Wirkungsverlängerung von Arzneimitteln unter besonderer Berücksichtigung der peroralen Depot-Arzneiformen; Pharmazie 26, 57 (1971).

(41) Hanson W.A.: Solving the puzzle of random variables in dissolution testing; Pharm.Tech. 1, No. 10 (1977).

(42) Heimlich E.M., Siegel S.C.: Clinical and laboratory evaluation of an antiasthmatic preparation with prolonged action; J.Allerg. 35, 27 (1964).

(43) Hendeles L., Weinberger M., Bighley L.: Absolute bioavailability of oral theophylline; Americ. J. Hosp. Pharm. 34, 525 (1977).

(44) Higashide F., Miyagishima A., Omura Y.: A new method for film coating granules; J.Pharm.Pharmac. 32, 55 (1980).

(45) Higuchi T.: Mechanism of sustained-action medication; J. Pharm.Sci. 52, 1145 (1963).

(46) Higuchi W.I.: Diffusional models useful in biopharmaceutics; J. Pharm.Sci. 56, 315 (1967).

(47) Holley R.A., Mildon C.A., French I.W.: Single- and multidose bioavailability study of a new rapidly dissolving theophylline tablet; Curr. Therap. Res. 23, 330 (1978).

(48) Hüttenrauch R., Schmeiss U.: Spritzgießverfahren zur Herstellung peroraler Retardpräparate; Teil 3: Einarbeitung leicht wasserlöslicher Wirkstoffe; Pharmazie 30, 556 (1975).

(49) Hüttenrauch R., Schmeiss U.: Spritzgießverfahren zur Herstellung peroraler Retardpräparate; Teil 4: Einarbeitung kanalbildender Hilfsstoffe; Pharmazie 31, 471 (1976).

(50) Isaksson B., Lindholm B.: Blood plasma level of different theophylline derivatives following parenteral,oral and rectal administration; Acta Med. Scand. 171, 33 (1962).

(51) Jacobs M.H., Senior R.M., Kessler G.: Clinical experience with theophylline (Relationship between dosage, serum concentrations and toxicity); JAMA 235, 1983 (1976).

(52) Jenne J.W., Wyze E., Rood F.S., MacDonald F.M.: Pharmacokinetics of theophylline ; Clin. Pharm. Therap. 13, 349 (1972).

(53) Kent D.J., Rowe R.C.: Solubility studies on ethyl cellulose used in film coating; J.Pharm.Pharmac. 30, 808 (1978).

(54) Kirschbaum J.: Self-association of theophylline in aqueous solution; J. Pharm. Sci. 62, 781 (1963).

(55) Kläui H.: Kunststoffe als Tablettenüberzüge; Schweiz. Apoth.Zeitg. 95, 153 (1957).

(56) Kolonits V.: Das Untersuchen der Trocknung dünner Kunststoffschichten; Kolloid Z.Z. Polym. 226, 40 (1968).

(57) Kramer S.F., Flynn G.L.: Solubility of organic hydrochlorides; J. Pharm.Sci. 61, 1896 (1972).

(58) Krebs H.A., Speakman J.C.: Dissociation constant, solubility, and the pH value of the solvent; J.Chem. Soc. S. 595 (1945).

(59) Krüger-Thiemer E., Schlender B., Seydel J.: Die Lösung chemotherapeutischer Probleme durch programmgesteuerte Ziffernrechenautomaten? 3.Mitt.: Die Berechnung der Basallöslichkeit S_o und der sauren pK_a' - Werte von Sulfanilamiden nach der Löslichkeitsgleichung von Krebs und Speakman; Arzneim.-Forsch. 13, 894 (1963).

(60) Lehmann K., Dreher D.: Permeable Acrylharzlacke zur Herstellung von Depot-Arzneiformen; Pharm. Ind. 31, 409 (1971).

(61) Lehmann K., Dreher D.: Anwendung wäßriger Kunststoff-Dispersionen zum Überziehen von Arzneiformen; Pharm.Ind. 34, 894 (1972).

(62) Lerck C.F., Bolink W.J., Zuurman K.: Die Wirkstoff-Freigabe aus einer Arzneiform mit konstanter Freigabegeschwindigkeit; Pharm.Ind. 38, 561 (1976).

(63) Lesko L.J.: Dose-dependent elimination kinetics of theophylline; Clin. Pharmacokin. 4, 449 (1979).

(64) Lesko L.J., Brousseau D., Canada A.T., Eastwood G.: Temporal variations in trough serum theophylline concentrations at steady state; J.Pharm.Sci. 69, 358 (1980).

(65) Levy G., Koysooko R.: Renal clearance of theophylline in man; J.Pediatr. 86, 789 (1975).

(66) Lindberg N.: Water vapour transmission through free films of hydroxypropyl cellulose; Acta Pharm. Suec. 8, 541 (1971).

(67) Lippold B.C.: pK-Werte instabiler Arzneistoffe; Pharmazie unserer Zeit 1, 55 (1972).

(68) Lippold B.C.: Einführung in die Biopharmazie, Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart, 1974.

(69) Lippold B.C.: Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissenschaftlichen Fortbildung, Band X/Weiße Reihe, S. 23 (1980).

(70) Lippold B.C.; Lippold B.H.: Sorption von Sulfonamiden durch Polyamid 6 in Abhängigkeit vom pH-Wert; Pharmazie 28, 202 (1973).

(71) Lippold B.C., Lippold B.H., Sgoll G.B.: Steuerung der Arzneistoffreisetzung aus Mikrokapseln; 1. Mitt.: Gesetzmäßigkeiten für den Arzneistofftransport; Pharm.Ind. 42, 745 (1980).

(72) Lippold B.C., Schneider G.F.: Zur Optimierung der Verfügbarkeit homologer quartärer Ammoniumverbindungen; Arzneim.-Forsch. 24, 1952 (1974).

(73) Lippold B.H., Lippold B.C.: Freisetzung von Carbutamid aus Arzneiformen mit Polymethacrylsäurederivaten; Pharm.Ind. 36, 432 (1974).

(74) Lippold B.H., Lippold B.C., Ullmann E., Sgoll G.B., A.P.V.-Kongreß Karlsruhe, April 1978.

(75) Lippold B.H., Schneider G.F.: Optimierung einer quantitativen Mikrobestimmung für Polyäthylenglykol 1500 mit statistischen Methoden; Acta Pharmaceutica Technologica 23 (2), 89 (1977).

(76) Lippold B.H., Sgoll G.B.: Der Einfluß von Puffersubstanzen auf die Auflösungsgeschwindigkeit amphoterer Arzneistoffe; Pharm.Ind. 40, 841 (1978).

(77) List P.H., Laun G.: Zusammenhang zwischen Lösungsmittelresten und Permeabilität von Eudragit^{R} L-Filmen; Pharm.Ind. 42, 399 (1980).

(78) Lösemittel Hoechst, Frankfurt, 1976.

(79) Loughnan P.M. et al.: Pharmacokinetic analysis of the disposition of intravenous theophylline in young children; J. Pediatr. 88, 874 (1976).

(80) Loo J.C.K., Riegelman S.: New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs; J. Pharm. Sci. 57, 918 (1968).

(81) Martin A.N., Swarbrick J., Camerata A.: Physikalische Pharmazie, Stuttgart, 1975.

(82) Mason N., Thies C., Cicero T.J.: In vivo and in vitro evaluation of a microencapsulated narcotic antagonist; J. Pharm. Sci. 65, 847 (1976).

(83) Meier J., Nüesch E., Schmidt R.: Pharmacokinetic criteria for the evaluation of retard formulations; Eur. J. Clin. Pharmacol. 7, 429 (1974).

(84) Meisinger F.: Orale Therapie der chronisch spastischen Bronchitis bei Lungenemphysem; Ärztl. Praxis 16, 1165 (1964).

(85) Merkle H.P., Speiser P.: Preparation and in vivo evaluation of cellulose acetate phthalate coacervate microcapsules; J. Pharm.Sci. 62, 1444 (1973).

(86) Mitchell A.G., Saville D.J.: The dissolution of commercial aspirin; J. Pharm.Pharmac. 21, 28 (1969).

(87) Mitenko P.A., Ogilvie R.I.: Rapidly achieved plasma concentration plateaus, with observations on theophylli kinetics; Clin. Pharmacol.Therap. 13, 329 (1972).

(88) Miyazaki S., Oshiba M., Nadai T.: Unusual solubility and dissolution behavior of pharmaceutical hydrochloride salts in chloride-containing media; Int.J.Pharm. 6, 77 (1980).

(89) Mohrschulz P., Dissertation, München 1969.

(90) Mørch, T., Dissertation, Oslo 1954.

(91) Müller F.: Galenische Möglichkeiten und Probleme bei der Protrahierung von Arzneimittelwirkungen; Arzneim.-Forsch. 26, 115 (1976).

(92) Münzel K.: Orale Arzneiformen mit galenisch bedingter verlängerter Wirkung; Dtsch.Apoth. Ztg. 104, 797 (1964).

(93) Münzel K.: Pharmakon und Arzneiformen; Pharm.Acta Helv. 40, 65 (1965).

(94) Nakano M., Takikawa K., Juni K., Arita T.: Sustained release of theophylline from konjac gels; Chem. Pharm. Bull. 27, 2834 (1979).

(95) Nelson E.: A note on mathematics of oral sustained release products; J.Am.Pharm.Ass. 46, 572 (1957).

(96) Nelson E.: Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration; J. Am. Pharm. Ass. 46, 607 (1957).

(97) Neufang O.: Zur spasmolytischen Therapie der chronischen Bronchitis, insbesondere bei Silikose und Silikotuberkulose; Med. Welt 18, 2317 (1967).

(98) Ng, S.: An infrared study of the interaction of caffeine and theophylline with 9-Ethyladenine in Chloroform solution; Molec. Pharmacol. 7, 177 (1971).

(99) Ogilvie R.J.: Clinical pharmacokinetics of theophylline; Clin. Pharmac. 3, 267 (1978).

(100) Parke T.V., Davis W.W.: Use of apparent dissociation constants in qualitative organic analysis; Analyt. Chemistry 26, 642 (1954).

(101) Parker J.W., Peck G.E., Banker G.S.: Effects of solids-loading on moisture permeability coefficients of free films; J. Pharm. Sci. 63, 119 (1974).

(102) Perrin D.D.: Dissolution constants of organic bases in aqueous solutions, Suppl., Nr. 7490, London, 1972.

(103) Piafsky K.M., Ogilvie R.I.: Dosage of Theophylline in bronchial asthma; New Engl. J. Med. 292, 1218 (1975).

(104) Pickard J.F., Rees J.E.: Modern trends in pharmaceutical coating; Pharm. Ind. 34, 833 (1972).

(105) Rauen H.M.: Biochemisches Taschenbuch II, 2. Auflage, S. 81, Berlin, 1964.

(106) Riegelman S., Loo J.C.K., Rowland M.: Shortcomings in pharmacokinetic analysis by conceiving the body to exhibit properties of a single compartment; J.Pharm.Sci. 57, 117 (1968).

(107) Riehl J.,Walz H.: Standardisierung eines in-vitro-Modells zur Kontrolle der Arzneistoff-Verfügbarkeit; 1. Mitt.: Einfluß der Rührintensität auf die Lösungsgeschwindigkeit des Feststoffes; Arch d. Pharm. 307, 857 (1974).

(108) Ritschel W.A.: Allgemeine Verfahrenslehre und mechanische Verfahrenstechnik für die Fabrikation von Arzneimitteln, 10. Mitt.: Sprühverperlung und Wirbelschichtgranulierung; Pharm. Ind. 33, 685 (1971).

(109) Ritschel W.: Angewandte Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1973.

(110) Robinson J.R., Eriksen S.P.: Theoretical formulation of sustained-release dosage forms; J.Pharm.Sci. 55, 1254 (1966).

(111) Robinson J.R., Drugs and the pharmaceutical sciences, Vol. 6, "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", S. 692 ff., New York, 1978.

(112) Robinson M.J., Grass G.M., Lantz R.J.: An apparatus and method for the coating of solid particles; J.Pharm.Sci. 57, 1983 (1968).

(113) Rothe W.,Schellhorn J.: Vorschlag einer Arzneibuchmethode zur Prüfung der Auflösungsrate von Wirkstoffen; Pharm. Ind. 39, 801 (1977).

(114) Rothe W., Schellhorn J.: Kommentar zum Vorschlag einer Arzneibuchmethode zur Prüfung der Auflösungsrate von Wirkstoffen; Pharm. Ind. 40, 645 (1978).

(115) Rothe W., Schellhorn J.: "Bestimmung der Auflösungsrate" für das Europäische Arzneibuch; Pharm. Ind. 41, 785 (1979).

(116) Rothgang G.: Herstellen von Mikrodragees und ihre Verwendung in der Pharmazie; A.P.V.-Informationsdienst 20 (1), 39 (1974).

(117) Sachs L.: Angewandte Statistik, Springer-Verlag, Berlin, 1978.

(118) Said S., Al-Shora H.: Sustained release from inert matrices, I. Effect of microcrystalline cellulose on aminophylline and theophylline release; Int. J. Pharm. 6, 11 (1980).

(119) Samuelov Y., Donbrow M., Friedman M.: Effect of pH on salicylic acid permeation through ethyl cellulose-PEG 4000 films; J.Pharm.Pharmac. 31, 120 (1979).

(120) Sgoll G.B.: Dissertation, München, 1978.

(121) Shah N.B., Sheth B.B.: A method for study of timed-release films; J. Pharm. Sci. 61, 412 (1972).

(122) Shefter E., Higuchi T.: Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals; J.Pharm. Sci. 52, 781 (1963).

(123) Shen D.D., Fixley M., Azarnoff D.L.: Theophylline bioavailability following chronic dosing of an elixir and two solid dosage forms; J.Pharm. Sci. 67, 916 (1978).

(124) Singiser R.E., Lowenthal W.: Enteric filmcoats by the air-suspension coating technique; J.Pharm.Sci. 50, 168 (1961).

(125) Skelly J.P.: Dissolution testing: Need for Standardization; Pharm.Tech . 1, 12 (1977).

(126) Sliwka W.: Mikroverkapselung; Angew.Chem. 16, 556 (1975).

(127) Spangler D.L., Kalof D.D., Bloom F.L., Wittig H.J.: Theophylline bioavailability following oral administration of six sustained-release preparations; Annals of Allergy 40, 6 (1978).

(128) Speiser P.: Arznei und Wirkungsverlängerung; Pharm. Acta Helv. 38, 257 (1963).

(129) Spitael J., Kinget R.: Influence of solvent composition upon film-coating; Pharm.Acta Helv. 55, 157 (1980).

(130) Steinbach D., et al.: Untersuchungen zur pharmazeutischen und biologischen Verfügbarkeit von Cinnarizin-Fertigarzneimitteln; 1.Mitt.: Pharmazeutische Verfügbarkeit; Pharm.Ztg. 125, 1617 (1980).

(131) Story M.J.: Enteric-coated pellets: Theoretical analysis of effect of dispersion in the stomach on blood level profiles; J.Pharm.Sci. 66, 1495 (1977).

(132) Stricker H., Zierenberg B.: Modellbetrachtungen zur Optimierung der relativen Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen in peroralen Retardformen; Pharm.Ind. 42, 503 (1980) und Pharm.Ind. 42, 637 (1980).

(133) Süverkrüp R.: Discontinuous absorption processes in pharmacokinetic models; J.Pharm.Sci. 68, 1395 (1979).

(134) Tamba Vemba, Gillard J., Roland M.: Influence des solvants et des plastifiants sur la perméabilité et la tension de rupture de films d'éthylcellulose; Pharm.Acta Helv. 55, 65 (1980).

(135) Teubner A., Dissertation, Düsseldorf 1980.

(136) Thakkar A.L.: NMR evidence for self-association of theophylline in aqueous solution; J.Pharm.Sci. 60, 1267 (1971).

(137) Thoma K., Gröning R.: Entwicklung eines Labor-Wirbelsprühgerätes zum Lackieren von Pellets; Pharm.Ind. 37, 1084 (1975).

(138) Thovert G., Compt. rend. hebd. Seances Acad.Sci. 135, 579 (1902), ibid. 150, 270 (1910).

(139) Truitt E.B.: The Xanthines; Drill's Pharmacology in medicine, 533, 4th Edition, New York 1971.

(140) Wadke D.A., Reier G.E.: Use of intrinsic dissolution rates to determine thermodynamic parameters associated with phase transitions; J.Pharm.Sci. 61, 868 (1972).

(141) Wagner J.G.: Biopharmaceutics: Absorption aspects; J.Pharm.Sci. 50, 359 (1961).

(142) Wagner J.: Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics, 293, Hamilton, Illinois, 1971.

(143) Walson P.D., Strunk R.C., Taussig L.M.: Intrapatient variability in theophylline kinetics; J.Pediatr. 91, 321 (1977).

(144) Walson P.D., Strunk R.C., Taussig L.M.: Theophylline kinetics: Intrapatient variability; Clin.Res. 25, 170 A (1977).

(145) Weinberger M.D.: Theophylline for treatment of asthma; J. Pediatr. 92, 1 (1978).

(146) Weinberger M., Hendeles L.: Pharmacotherapy of asthma; Am.J.Hosp.Pharm. 33, 1071 (1976).

(147) Welling P.G., Domoradzki M.S., Sims J.A., Reed C.E.: Influence of formulation on bioavailability of Theophylline; J.Clin. Pharmacol. 16, 43 (1976).

(148) Welling P.G., Lyons L.L., Craig W.A., Trochta G.A.: Influence of diet and fluid on bioavailability of theophylline; Clin. Pharmacol. Ther. 17, 475 (1975).

(149) Wießmann K.-J.: Der Einfluß oraler broncholytischer Langzeittherapie mit Theophyllin-Äthylendiamin auf die Lungenfunktion; Dt.Med. Wschr. 100, 2482 (1975).

(150) Wießmann K.-J.: Bioverfügbarkeit des Theophyllin unter oraler Applikation einer Retard-Zubereitung von Theophyllin-Ethylendiamin und der Einfluß einer 15tägigen Einnahme auf die Eliminationskinetik bei i.v. Injektionen; Arzneim.-Forsch. 30, 329 (1980).

(151) Wießmann K.-J., Schulz H.U.: Lungenfunktion und Blutspiegel nach parenteraler Euphyllin-Applikation; Dt.Med. Wschr. 102, 1916 (1977).

(152) Wood J., Syarto J.: Wurster coated Aspirin II; J.Pharm.Sci. 53, 877 (1964).

(153) Wurster D.E., Taylor P.W.: Dissolution rates; J.Pharm.Sci. 54, 169 (1965).

(154) Zimmermann I., Schulz H.-U., Ulmer W.T.: Blutspiegelverlauf bei intravenöser, intramuskulärer und oraler Gabe von Theophyllin-Äthylendiamin und neutral gelöstem Theophyllin; Arzneim.-Forsch. 28, 1652 (1978).

Lebenslauf

Hermann Wolfgang Förster	geboren am 31.12.1952 in Nürnberg als Sohn des Kaufmännischen Angestellten Friedrich Förster und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Poehlmann. Seit 1979 verheiratet mit Barbara Förster, geb. Düsterhöft.
Schulbildung:	1958 - 1962 Evang. Volksschule Neumarkt/Opf.; 1962 - 1971 Willibald-Gluck-Gymnasium, Neumarkt
Reifeprüfung:	19.6.1971 in Neumarkt
Berufsausbildung:	
Praktikantenzeit:	1971 - 1973 Bahnhof-Apotheke, Neumarkt, Apothekerin H. Schnizlein
Studium der Pharmazie:	SS 1973 - WS 1973/74 Phil.-Theolog. Hochschule Passau; SS 1974 - SS 1976 Universität München;
Dritter Prüfungsabschnitt:	Nov. 1976 - Mai 1977 Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
Pharmazeutische Prüfung:	28.6.1977 in München
Approbation als Apotheker:	2.8.1977
Wissenschaftliche Arbeit:	Nov. 1976 - März 1980 unter Anleitung von Herrn Prof. Dr.B.C. Lippold am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München sowie am Institut für Pharm. Technologie der Universität Düsseldorf. Seit 1.7.1977 Wissenschaftl. Angestellter.

FOTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen